



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 43 09 969 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 43 09 969.6
㉑ Anmeldetag: 26. 3. 93
㉒ Offenlegungstag: 29. 9. 94

㉓ Int. Cl.⁵:
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
C 07 D 473/00
A 01 N 43/90
A 01 N 47/12
A 01 N 47/18
// C07D 521/00
(C07D 471/04, 221:00,
235:00) (C07D
487/04, 237:00,
241:00, 235:00)

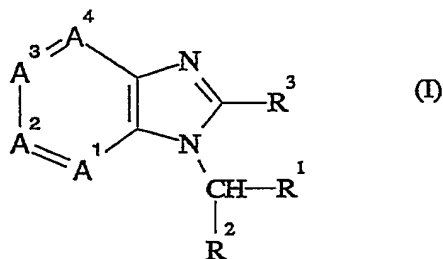
DE 43 09 969 A 1

㉔ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉕ Erfinder:
Baasner, Bernd, Dr., 5060 Bergisch Gladbach, DE;
Lieb, Folker, Dr., 5090 Leverkusen, DE; Santel,
Hans-Joachim, Dr., 5090 Leverkusen, DE; Dollinger,
Markus, Dr., 5653 Leichlingen, DE

㉖ Substituierte heteroanellierte Imidazole

㉗ Die Erfindung betrifft neue, substituierte, heteroanellierte Imidazole der allgemeinen Formel (I),



in welcher R¹, R², R³, A¹, A², A³ und A⁴ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Herbizide.

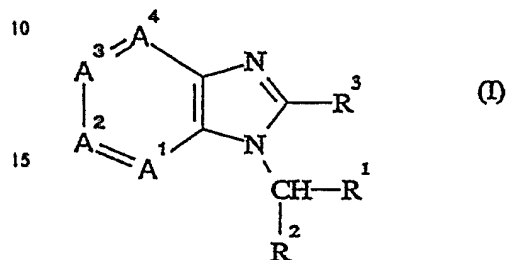
DE 43 09 969 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue substituierte, heteroanellierte Imidazole, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Herbizide.

Es ist bekannt, daß bestimmte Benzimidazole insektizide Eigenschaften besitzen, jedoch ist über die Verwendung von heteroanellierten Imidazolen als Herbizide noch nichts bekannt geworden.

Es wurden nun neue substituierte, heteroanellierte Imidazole der allgemeinen Formel (I),



in welcher

R^1 für Wasserstoff oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy oder Aryl steht,

R^2 für Hydroxy, Cyano oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Amino, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Dialkoxyposphonyl, (Hetero)Aryl, (Hetero)Arylcarbonyl, (Hetero)Aryloxycarbonyl, (Hetero)Arylcarbonyloxy oder (Hetero)Arylaminocarbonylamino-carbonyloxy steht,

R^3 für Cyano, Halogen oder für einen geradkettigen oder verzweigten jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkenyloxy, Alkoxy, Alkinyloxy, Amino, Aminocarbonyl oder Aryl steht,

A^1 , A^2 , A^3 und A^4 für jeweils gegebenenfalls N(Stickstoff), N— CHR^1R^2 oder CX stehen, wobei mindestens ein, jedoch höchstens zwei Stickstoffatome im heteroanellierten Ring gleichzeitig vorkommen und dabei alle Stellungsisomere möglich sind, so daß

CX^1 , CX^2 , CX^3 bei einem Stickstoffatom und

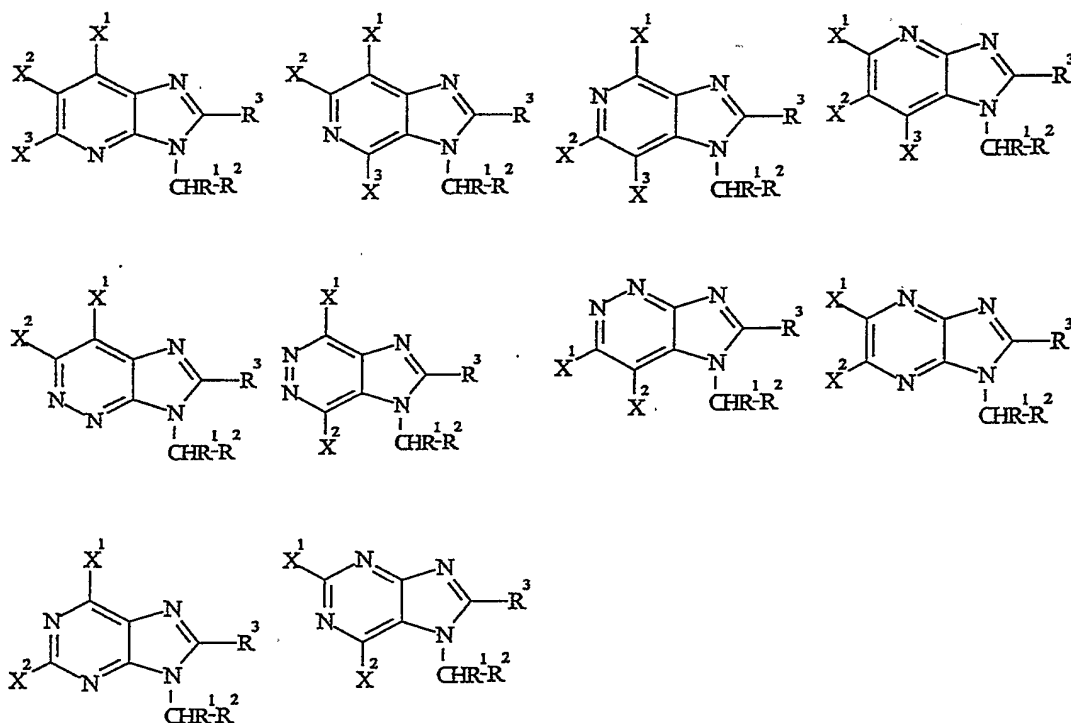
CX^1 und CX^2 bei zwei Stickstoffatomen vorliegen, und wenn entweder A^1 , A^2 , A^3 oder A^4 für N— CHR^1R^2 stehen, der Imidazolring lediglich monosubstituiert (R^3) vorliegt,

worin

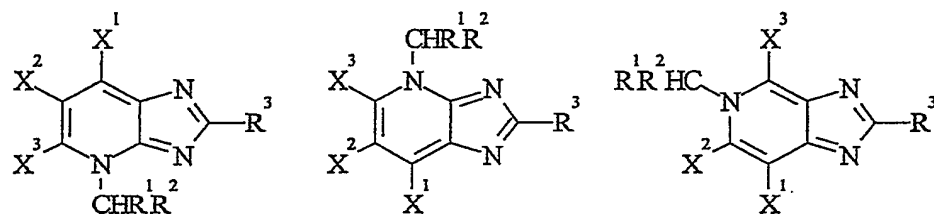
X^1 , X^2 und X^3 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff Halogen, Cyano, Nitro oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder Cycloalkyl, für Hydroxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkyloxycarbonyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Amino oder Aminocarbonyl, oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylazo oder Arylthiomethylsulfonyl stehen, wobei jedoch mindestens einer der Substituenten X^1 , X^2 oder X^3 für Halogenalkyl Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Alkylsulfonyl, für gegebenenfalls substituiertes, ankondensiertes Dioxyalkylen, für Hydroxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkyloxycarbonyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Amino oder Aminocarbonyl oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylazo oder Arylthiomethylsulfonyl steht,

gefunden.

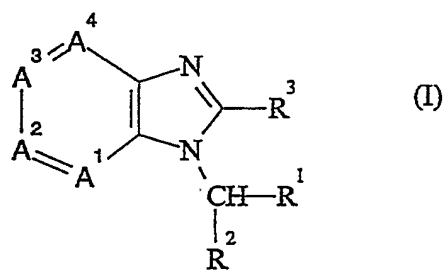
Die Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Substituenten als geometrische und/oder optische Isomere bzw. Regioisomere oder deren Isomerengemische in unterschiedlicher Zusammensetzung, aber auch als Stellungsisomere zum Beispiel in den folgenden Variationen vorliegen:



oder zum Beispiel auch folgende Variationen infrage kommen können:



Weiterhin wurde gefunden, daß man die neuen substituierten, heteroanellierten Imidazole der allgemeinen Formel (I),



in welcher

R¹ für Wasserstoff oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy oder Aryl steht,

R² für Hydroxy, Cyano oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Amino, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy, Dialkoxyphosphonyl, (Hetero)Aryl, (Hetero)Arylcarbonyl, (Hetero)Aryloxycarbonyl, (Hetero)Arylcarbonyloxy oder (Hetero)Arylaminocarbonylaminocarbonyloxy steht,

R³ für Cyano, Halogen oder für einen geradkettigen oder verzweigten jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkenyloxy, Alkoxy, Alkinyloxy, Amino, Aminocarbonyl oder Aryl steht,

A¹, A², A³ und A⁴ für jeweils gegebenenfalls N (Stickstoff), N—CHR¹R² oder CX stehen, wobei mindestens ein,

jedoch höchstens zwei Stickstoffatome im heteroanellierten Ring gleichzeitig vorkommen und dabei alle Stellungsisomere möglich sind, so daß

CX^1 , CX^2 , CX^3 bei einem Stickstoffatom und

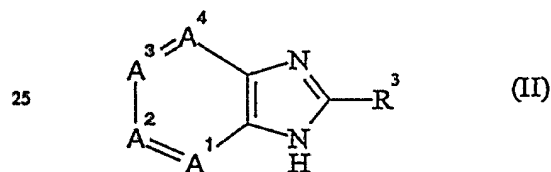
CX^1 und CX^2 bei zwei Stickstoffatomen vorliegen und wenn entweder A^1 , A^2 , A^3 oder A^4 für $N-CHR^1R^2$

5 stehen, der Imidazolring lediglich monosubstituiert (R^3) vorliegt,

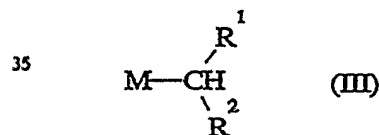
worin

X^1 , X^2 und X^3 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder Cycloalkyl, für Hydroxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Cycloalkyloxy-carbonyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Amino oder Aminocarbonyl, oder für jeweils
10 gegebenenfalls substituiertes Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxy-carbonyl, Arylazo oder Arylthiomethylsulfonyl stehen, wobei jedoch mindestens einer der Substituenten X^1 , X^2 oder X^3 für Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Alkylsulfonyl, für gegebenenfalls substituiertes, ankondensiertes Dioxyalkylen, für Hydroxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Cycloalkyloxy-carbonyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Amino oder Aminocarbonyl oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxy-carbonyl, Arylazo oder Arylthiomethylsulfonyl steht,
15 erhält, wenn man

20 a) substituierte 1H-heteroanellierte Imidazole der Formel (II),



30 in welcher
 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel (III),



40 in welcher
M für eine geeignete Abgangsgruppe steht,
 R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels umsetzt.

45 Schließlich wurde gefunden, daß die neuen substituierten, heteroanellierten Imidazole der allgemeinen Formel (I) gute Wirksamkeit als Herbizide besitzen.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen neuen substituierten, heteroanellierten Imidazole der allgemeinen Formel (I) eine erhebliche herbizide Wirksamkeit gegenüber Problemunkräutern und gleichzeitig
50 eine vergleichbar gute Verträglichkeit gegenüber wichtigen Kulturpflanzen.

Die erfindungsgemäßen substituierten, heteroanellierten Imidazole sind durch die Formel (I) allgemein definiert. Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei welchen

R^1 für Wasserstoff oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls
55 einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei als Substituenten in Frage kommen:

Halogen, Cyano, Nitro, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes
60 Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkanoyl, Alkoxy-carbonyl oder Alkoximinoalkyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen, gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls
65 einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes Phenyl,

R² für Hydroxy, Cyano oder für einen geradkettigen oder verzweigten und jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkylthio, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxy, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxylphosphonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkylteilen steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Fluor, Chlor, Brom, Iod, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — steht, wobei als Aryl- bzw. Heteroarylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxy, Alkylcarbonyloxy, Alkylthio-carbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpft und ringgeschlossenes Alkandylcarbonyl oder Alkandylloxycarbonyl mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkandylteil, jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Arylalkyl, Arylalkylcarbonyl oder Arylalkyloxycarbonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil und 1 bis 8 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl oder Aryloxycarbonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylcarbonyloxy oder Arylaminocarbonylaminocarbonyloxy mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil steht, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen, R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Heteroaryl, Heteroarylcarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Heteroarylcarbonyloxy oder Heteroarylaminocarbonylaminocarbonyloxy mit jeweils 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — im Heteroarylteil steht, wobei als Heteroarylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten Arylsubstituenten in Frage kommen,

R³ für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Cycloalkyl, Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy, Alkylcarbonyloxy, Alkenyloxy, Alkoxy, Alkenyloxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl, Alkenyl oder Alkylteilen, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen: Fluor, Chlor, Brom, Iod, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — steht, wobei als Aryl bzw. Heteroarylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxy, Alkylcarbonyloxy, Alkylthio-carbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpft und ringgeschlossenes Alkandylcarbonyl oder Alkandylloxycarbonyl mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkandylteil, jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Arylalkyl, Arylalkylcarbonyl oder Arylalkyloxycarbonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil und 1 bis 8 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl oder Aryloxycarbonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil steht, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

A¹, A², A³ und A⁴ für jeweils gegebenenfalls N (Stickstoff), N—CHR¹R² oder CX stehen, wobei mindestens ein, jedoch höchstens zwei Stickstoffatome gleichzeitig im heteroanellierten Ring gleichzeitig vorkommen und dabei alle Stellungsisomere möglich sind, so daß

CX¹, CX², CX³ bei einem Stickstoffatom und

CX¹ und CX² bei zwei Stickstoffatomen vorliegen und wenn entweder A¹, A², A³ oder A⁴ für N—CHR¹R² stehen, der Imidazolring lediglich monosubstituiert (R³) vorliegt und

X¹, X², X³ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Nitro, für jeweils

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen stehen, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxycarbonyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl stehen, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen:

jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Arylteil jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Arylcarbonyl, Arylsulfonyl, Arylaminocarbonyl oder Arylmethylsulfonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen; X¹, X², X³ außerdem für jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylthiomethylsulfonyl oder Arylazo mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil stehen, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen und wobei mindestens einer der Substituenten X¹, X² oder X³ für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, für geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxycarbonyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen: jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Arylteil jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Arylcarbonyl, Arylsulfonyl, Arylaminocarbonyl oder Arylmethylsulfonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen; X¹, X², X³ außerdem für jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylthiomethylsulfonyl oder Arylazo mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil stehen, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei welchen

R¹ für Wasserstoff, oder für einen jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten, geradkettigen oder verzweigten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei als Substituenten in Frage kommen:

Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Nitro, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkanoyl, Alkoxy carbonyl oder Alkoxyiminoalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen, gegebenenfalls einfach bis sechsfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes Phenyl, wobei Halogen jeweils für Fluor, Chlor, Brom, Iod steht,

R² für Hydroxy, Cyano oder für einen geradkettigen oder verzweigten jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkynyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxyposphonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkynylteilen oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkynyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxyposphonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkynylteilen steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder jeweils gegebenenfalls einfach bis

dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — steht, wobei als Aryl- bzw. Heteroarylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkylthio-carbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpft und ringgeschlossenes Alkandylcarbonyl oder Alkandiyloxycarbonyl mit jeweils 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkandylteil, jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Arylalkyl, Arylalkylcarbonyl oder Arylalkyloxycarbonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl oder Aryloxycarbonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylcarbonyloxy oder Arylaminocarbonylaminocarbonyloxy mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil steht, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen, R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Heteroaryl, Heteroarylcarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Heteroarylcarbonyloxy oder Heteroarylaminocarbonylaminocarbonyloxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — im Heteroarylteil steht, wobei als Heteroarylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten Arylsubstituenten in Frage kommen,

R³ für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder für einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkylcarbonyloxy, mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkylteilen oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Cycloalkyl, Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxyposphonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkylteilen steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Fluor, Chlor, Brom, Iod, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — steht, wobei als Aryl- bzw. Heteroarylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkylthio-carbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpft und ringgeschlossenes Alkandylcarbonyl oder Alkandiyloxycarbonyl mit jeweils 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkandylteil, jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Arylalkyl, Arylalkylcarbonyl oder Arylalkyloxycarbonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl oder Aryloxycarbonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil steht, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

A¹, A², A³ und A⁴ für jeweils gegebenenfalls N (Stickstoff), N—CHR¹R² oder CX stehen, wobei mindestens ein, jedoch höchstens zwei Stickstoffatome gleichzeitig im heteroanellierten Ring gleichzeitig vorkommen und dabei alle Stellungsisomere möglich sind, so daß

CX¹, CX², CX³ bei einem Stickstoffatom und

CX¹ und CX² bei zwei Stickstoffatomen vorliegen und wenn entweder A¹, A², A³ oder A⁴ für N—CHR¹R² stehen, der Imidazolring lediglich monosubstituiert (R³) vorliegt und

X¹, X², X³ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes

- Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen oder für gegebenenfalls einfach bis sechsfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxy carbonyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl stehen, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen:
- jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Arylteil jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Arylcarbonyl, Arylsulfonyl, Arylaminocarbonyl oder Arylmethylsulfonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen; X¹, X², X³ außerdem für jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylthiomethylsulfonyl oder Arylazo mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil stehen, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen und
- wobei mindestens einer der Substituenten X¹, X², X³ für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, für geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach bis sechsfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxy carbonyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen:
- jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Arylteil jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Arylcarbonyl, Arylsulfonyl, Arylaminocarbonyl oder Arylmethylsulfonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen; X¹, X², X³ außerdem für jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylthiomethylsulfonyl oder Arylazo mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil wie Phenyl oder Naphthyl stehen, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen.
- Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei welchen
- R¹ für Wasserstoff oder für einen jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten geradkettigen oder verzweigten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei als Substituenten in Frage kommen: Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkanoyl, Alkoxy carbonyl oder Alkoximinoalkyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen, gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes Phenyl, wobei Halogen jeweils für Fluor, Chlor, Brom steht,
- R² für Hydroxy, Cyano oder für einen geradkettigen oder verzweigten jeweils gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxyposphonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkylteilen steht, oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxyposphoryl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkylteilen steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:
- geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, wobei als Phenylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen,
- R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino

oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkylthio-carbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpft und ringgeschlossenes Alkandiyldarbonyl oder Alkandiyloxycarbonyl mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkandiyldarbonylteil, jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenylalkyl, Phenylalkylcarbonyl oder Phenylalkyloxycarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Phenylcarbonyl oder Phenylloxycarbonyl, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen, R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Phenylcarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Phenylcarbonyloxy oder Phenylaminocarbonylaminocarbonyloxy steht, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen, R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Heteroaryl, Heteroarylcarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Heteroarylcarbonyloxy oder Heteroarylaminocarbonylaminocarbonyloxy mit jeweils 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — im Heteroarylteil steht, wobei als Heteroarylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten Phenylsubstituenten in Frage kommen, R³ für Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder für einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls einfach bis dreifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkylteilen steht, oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxylphosphoryl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkylteilen steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen: geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, wobei als Phenylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen, R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen: Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkylthio-carbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpft und ringgeschlossenes Alkandiyldarbonyl oder Alkandiyloxycarbonyl mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkandiyldarbonylteil, jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenylalkyl, Phenylalkylcarbonyl oder Phenylalkyloxycarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Phenylcarbonyl oder Phenylloxycarbonyl, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen, R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, steht, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen, A¹, A², A³ und A⁴ für jeweils gegebenenfalls N (Stickstoff), N—CHR¹R² oder CX stehen, wobei mindestens ein, jedoch höchstens zwei Stickstoffatome gleichzeitig im heteroanellierten Ring vorkommen und dabei alle Stellungsisomere möglich sind, so daß CX¹, CX², CX³ bei einem Stickstoffatom und CX¹ und CX² bei zwei Stickstoffatomen vorliegen und wenn entweder A¹, A², A³ oder A⁴ für N—CHR¹R² stehen, der Imidazolring lediglich monosubstituiert (R³) vorliegt, und X¹, X², X³ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, für Cycloalkyl mit 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfonyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen oder für gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpft Dioxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen stehen, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxycarbonyl mit 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl stehen, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen:

jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Phenylteil jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenylcarbonyl, Phenylsulfonyl, Phenylaminocarbonyl oder Phenylmethylsulfonyl, wobei als

Phenylsubstituenten jeweils die bei R^1 genannten in Frage kommen;

X^1 , X^2 , X^3 außerdem für jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Phenylloxy, Phenylthio, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfonyloxy, Phenylcarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Phenylthiomethylsulfonyl oder Phenylazo stehen, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R^1 genannten in Frage kommen und

wobei mindestens einer der Substituenten X^1 , X^2 , X^3 für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, für geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxycarbonyl mit 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen:

jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Phenylteil jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenylcarbonyl, Phenylsulfonyl, Phenylaminocarbonyl oder Phenylmethylsulfonyl, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R^1 genannten in Frage kommen;

X^1 , X^2 , X^3 außerdem für jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Phenylthio, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfonyloxy, Phenylcarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Phenylthiomethylsulfonyl oder Phenylazo, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R^1 genannten in Frage kommen in Frage kommen.

Im einzelnen seien außer den bei den Herstellungsbeispielen genannten Verbindungen die folgenden substituierten heteroanellierten Imidazole der allgemeinen Formel (I) genannt:

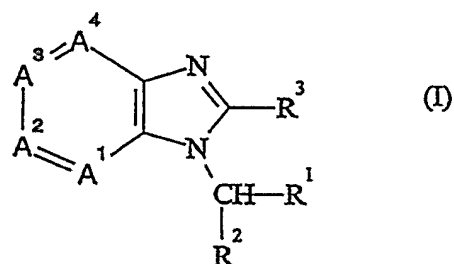
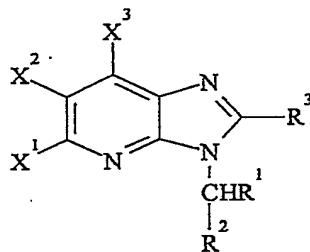


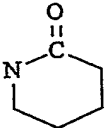
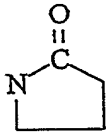


Tabelle I

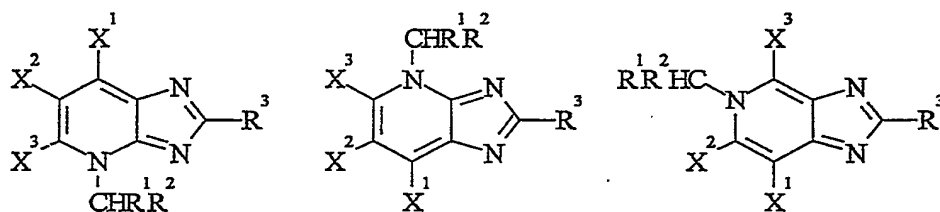
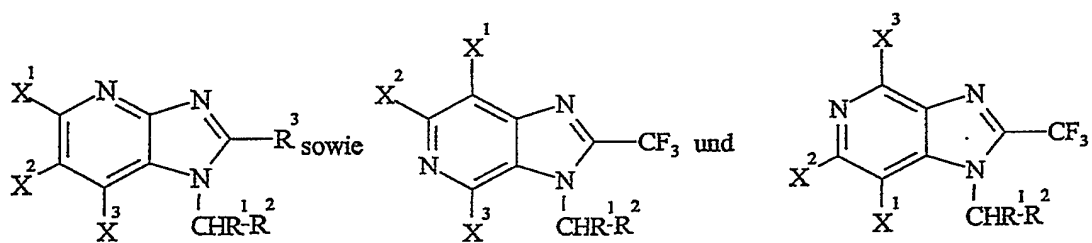


X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	R ³
H	H	H	H	OEt	CF ₃
H	H	H	H	OPr	CF ₃
H	H	H	H	OCH≡CH	CF ₃
H	H	H	H	OiPr	CF ₃
H	H	H	H	OnBu	CF ₃
H	H	H	H	OiBu	CF ₃
H	H	H	H	OtBu	CF ₃
H	H	H	H	Osec.Bu	CF ₃
H	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OMe	CF ₃
H	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OEt	CF ₃
H	H	H	H	N-COOEt	CF ₃
H	H	H	H	Me N-COOEt	CF ₃
H	H	H	H	Et N-COOEt	CF ₃
H	H	H	H	Pr N-COOEt	CF ₃
H	H	H	H	 N-COOEt	CF ₃
H	H	H	H	N-COOEt	CF ₃
H	H	H	H	tBu N-COOEt	CF ₃
H	H	H	H	nPr N-COOEt	CF ₃
H	H	H	H	iPr N-COOEt	CF ₃
H	H	H	H	 N-COOEt	CF ₃

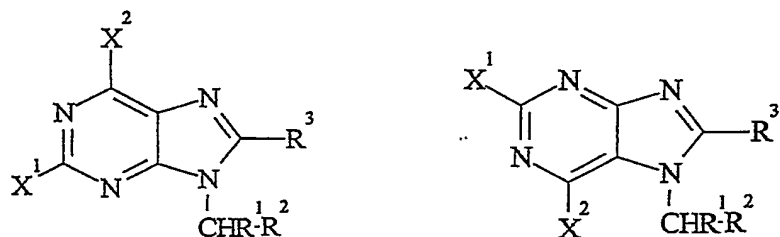
	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	R ³
5	H	H	H	H		CF ₃
10	H	H	H	H		CF ₃
15	H	Br	H	H		
	Br	H	H	H		
	H	Br	H	H		
20	H	Cl	H	H		
	Cl	H	H	H		
	H	H	Cl	H		
25	F	H	H	H		
	H	F	H	H		
	H	H	F	H		
30	H	CF ₃	H	H		
	CF ₃	H	H	H		
	H	H	CF ₃	H		
35	H	OCF ₃	H	H		
	H	SF ₃	H	H		
	H	NO ₂	H	H		
40	H	CHF ₂	H	H		
	H	OCHF ₂	H	H		
	H	H	H	H	CH = CH ₂	CF ₃
45	H	H	H	H	C≡CH	CF ₃
	H	H	H	H	COCH ₃	CF ₃
	H	H	H	H	H ₃ CCONH-	CF ₃
50	H	H	H	H	(H ₃) ₂ CCONH-	CF ₃

Die gesamten Beispiele gelten auch für R³ = CHF₂, R³ = C₂F₅, R³ = C₃F₇ und zudem kann für jedes X¹ bis X³ Muster die R² und R³ Variation wie in der Tabelle angegeben ist, durchgeführt werden.

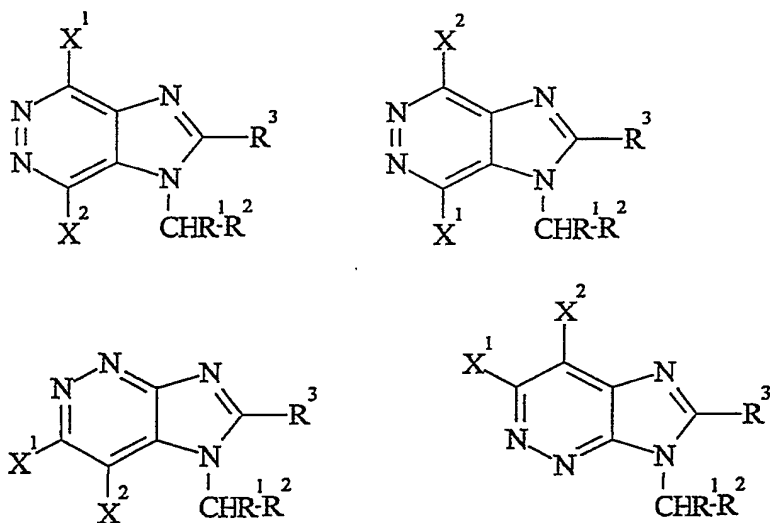
Die in der vorstehenden Tabelle gegebenen Substituentenvariationen können auch für die anderen, isomeren Pyridine gegeben werden:



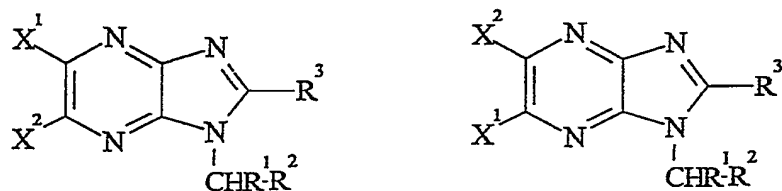
Sinngemäß gilt diese Variation, auf X^1 und X^2 beschränkt, auch für die Pyrimidinoimidazole



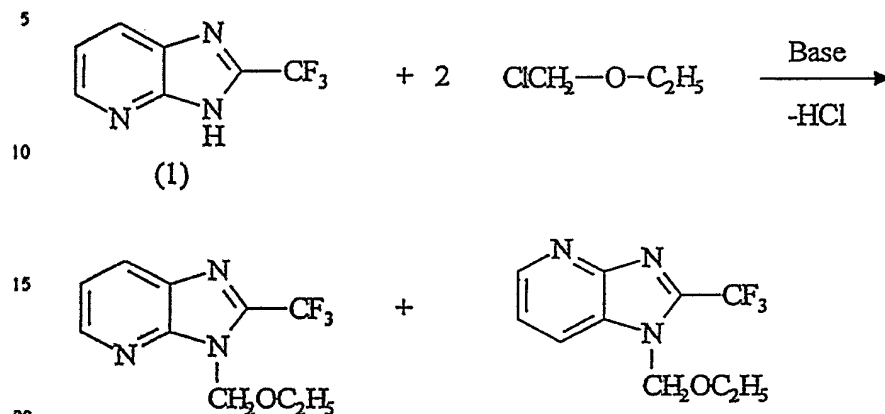
die Pyridazine



und die Pyrazine



Verwendet man beispielsweise das Pyrimidinoimidazol (1) und Chlormethylethylester als Ausgangsverbindungen, so läßt sich der Reaktionsablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens durch das folgende Reaktionsschema darstellen:



Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens als Ausgangsstoffe benötigten heteroanellierten Imidazole sind durch die Formel (II) allgemein definiert. In dieser Formel (II) stehen A¹, A², A³, A⁴ und R³, vorzugsweise für diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) als bevorzugt für diese Substituenten genannt wurden.

Die 1H-heteroanellierten Imidazole der Formel (II) sind bekannt oder erhältlich in Analogie zu bekannten Verfahren (GB 1 114 199; JP 62 294 683; J. Heterocycl. Chem. 18 (2), 303—7; EP 297 661; J. Med. Chem. 33 (8), 2231—9).

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens weiterhin als Edukte erforderlichen Verbindungen sind durch die Formel (III) allgemein definiert. In dieser Formel (III) stehen R¹ und R² vorzugsweise für diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Stoffe der Formel (I) als bevorzugt für diese Substituenten genannt wurden.

M steht für einen bei Alkylierungsmitteln üblichen Abgangsrest, vorzugsweise für Halogen, Arylsulfonsäureester, Aralkylsulfonsäureester, Alkylsulfonsäureester, Alkylcarbonyloxy oder Arylcarbonyloxy, besonders bevorzugt für Chlor, Brom, Iod, C₁—₈-Alkylsulfonsäureester, Tolylsulfonsäureester, Phenylsulfonsäureester, C₁—₈-Alkylcarbonyloxy, oder Benzoyl und insbesondere bevorzugt für Chlor, Brom, C₁—C₂-Alkylsulfonsäureester, Phenylsulfonsäureester Tolylsulfonsäureester, C₁—C₃-Alkylcarbonyloxy oder Benzoyl.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder erhältlich in Analogie zu bekannten Verfahren (vergl. z. B. DE 20 40 175; DE 21 19 518; Synthesis 1973, 703).

Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen inerte organische Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische, alicyclische oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Benzin, Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Petrolether, Hexan, Cyclohexan, Dichlormethan, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff; Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethylenglykoldimethyl- oder -diethylether; Ketone, wie Aceton, Butanon oder Methyl-isobutyl-keton; Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril oder Benzonitril; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylformanilid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Ester, wie Essigsäuremethylester oder Essigsäureethylester oder Basen wie Pyridin oder organische Säuren, wie Ameisensäure oder Essigsäure.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten Reaktionshilfsmittels durchgeführt. Als solche kommen alle üblichen anorganischen oder organischen Basen in Frage. Hierzu gehören beispielsweise Erdalkali- oder Alkalimetallhydride, -hydroxide, -amide, -alkoholate, -acetate, -carbonate oder -hydrogencarbonate, wie beispielsweise Natriumhydrid, Natriumamid, Lithium-diethylamid, Natriummethylat, Natriummethylat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Natriumacetat, Kaliumacetat, Calciumacetat, Ammoniumacetat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat oder Amoniumcarbonat, Lithium-organische Verbindungen, wie n-Butyllithium sowie tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, Diisopropylethylamin, Tetramethylguanidin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, Piperidin, N-Methylpiperidin, N,N-Dimethylaminopyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen (DBU).

In den Fällen, wo A in Formel (III) für eine Alkohol-, Alkanoyloxy- oder Alkoxygruppe steht, kommen als Reaktionshilfsmittel auch organische oder anorganische Säuren, wie beispielsweise Schwefelsäure, Salzsäure, p-Toluolsulfonsäure, Perfluorbutansulfonsäure oder stark saure Ionenaustauscher in Frage.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann gegebenenfalls auch in einem Zweiphasensystem, wie beispielsweise Wasser/Toluol oder Wasser/Dichlormethan, gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Phasentransferkatalysators, durchgeführt werden. Als Beispiele für solche Katalysatoren seien genannt: Tetrabutylammoniumiodid, Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumchlorid, Tributyl-methylphosphoniumbromid, Trimethyl-C₁₃/C₁₅-alkylammoniumchlorid, Trimethyl-C₁₃/C₁₅-alkylammoniumbromid, Dibenzyl-dimethyl-ammoniummethysulfat, Dimethyl-C₁₂/C₁₄-alkylbenzylammoniumchlorid, Dimethyl-C₁₂/C₁₄-alkyl-benzylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Triethylbenzylammoniumchlorid, Methyltrioctylammoniumchlorid, Tri-

methylbenzylammoniumchlorid, 15-Krone-5, 18-Krone-6 oder Tris-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-amin.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen -70°C und $+200^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0°C und 130°C .

Das erfindungsgemäße Verfahren wird üblicherweise unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, unter erhöhtem oder vermindertem Druck zu arbeiten. 5

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man pro Mol 1H-heteroanelliertem Imidazol der Formel (II) im allgemeinen 1,0 bis 5,0 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 2,5 Mol Verbindung der Formel (III) und gegebenenfalls 0,01 bis 5,0 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 3,0 Mol Reaktionshilfsmittel ein.

In einer besonderen Durchführungsform ist es auch möglich, die 1H-heteroanellierten Imidazole der Formel (II) zunächst in einem vorgelagerten Reaktionsschritt mit Hilfe üblicher Silylierungsverfahren beispielsweise mit Hexamethyldisilazan oder Trimethylsilylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, Ammoniumsulfat, Imidazol oder Saccharin bei Temperaturen zwischen -20°C und $+50^{\circ}\text{C}$ zu silylieren und die so erhältlichen heteroanellierten 1-Trimethylsilylimidazole in einer anschließenden zweiten Stufe mit Alkylierungsmitteln der Formel (II) gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren umzusetzen. In diesem Fall ist es von Vorteil, als Katalysator zur Alkylierungsreaktion Zinntetrachlorid zuzusetzen (vergl. z. B. Chem. Heterocycl. Comp. USSR 24, 514 [1988]). 10 15

Die Reaktionsdurchführung, Aufarbeitung und Isolierung der Reaktionsprodukte erfolgt nach bekannten Verfahren (vergl. hierzu auch die Herstellungsbeispiele).

Die Reinigung der Endprodukte der Formel (I) erfolgt mit Hilfe üblicher Verfahren, beispielsweise durch Säulenchromatographie oder durch Umkristallisieren. 20

Die Charakterisierung erfolgt mit Hilfe des Schmelzpunktes oder bei nicht kristallisierenden Verbindungen — insbesondere bei Regioisomerengemischen — mit Hilfe der Protonen-Kernresonanzspektroskopie ($^1\text{H-NMR}$).

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können als Defolians, Desiccants, Krautabtötungsmittel und insbesondere als Unkrautvernichtungsmittel verwendet werden. Unter Unkraut im weitesten Sinne sind alle Pflanzen zu verstehen, die an Orten aufwachsen, wo sie unerwünscht sind. Ob die erfindungsgemäßen Stoffe als totale oder selektive Herbizide wirken, hängt im wesentlichen von der angewandten Menge ab. 25

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können z. B. bei den folgenden Pflanzen verwendet werden:

Dikotyle Unkräuter der Gattungen: Sinapis, Lepidium, Galium, Stellaria, Matricaria, Anthemis, Galinsoga, Chenopodium, Urtica, Senecio, Amaranthus, Portulaca, Xanthium, Convolvulus, Ipomoea, Polygonum, Sesbania, Ambrosia, Cirsium, Carduus, Sonchus, Solanum, Rorippa, Rotula, Lindernia, Immium, Veronica, Abutilon, Emex, Datura, Viola, Galeopsis, Papaver, Centaure. 30

Dikotyle Kulturen der Gattungen: Gossypium, Glycine, Beta, Daucus, Phaseolus, Pisum, Solanum, Linum, Ipomoea, Vicia, Nicotiana, Lycopersicon, Arachis, Brassica, Lactuca, Cucumis, Cucurbita.

Monokotyle Unkräuter der Gattungen: Echinochloa, Setaria, Panicum, Digitaria, Phleum, Poa, Festuca, Eleusine, Brachiaria, Lolium, Bromus, Avena, Cyperus, Sorghum, Agropyron, Cynodon, Monochoria, Fimbristylis, Sagittaria, Eleocharis, Scirpus, Paspalum, Ischaemum, Sphenoclea, Dactyloctenium, Agrostis, Alopecurus, Apera. 35

Monokotyle Kulturen der Gattungen: Oryza, Zea, Triticum, Hordeum, Avena, Secale, Sorghum, Panicum, Saccharum, Ananas, Asparagus, Allium.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe ist jedoch keineswegs auf diese Gattungen beschränkt, sondern erstreckt sich in gleicher Weise auch auf andere Pflanzen. 40

Die Verbindungen eignen sich in Abhängigkeit von der Konzentration zur Totalunkrautbekämpfung z. B. auf Industrie- und Gleisanlagen und auf Wegen und Plätzen mit und ohne Baumbewuchs. Ebenso können die Verbindungen zur Unkrautbekämpfung in Dauerkulturen, z. B. Forst, Ziergehölz-, Obst-, Wein-, Zitrus-, Nuß-, Bananen-, Kaffee-, Tee-, Gummi-, Ölpalm-, Kakao-, Beerenfrucht- und Hopfenanlagen und zur selektiven Unkrautbekämpfung in einjährigen Kulturen eingesetzt werden. 45

Dabei lassen sich die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit besonders gutem Erfolg zur Bekämpfung von mono- und dikotylen Unkräutern in monokotylen und dikotylen Kulturen wie beispielsweise Weizen, Mais oder Soja einsetzen.

Die Wirkstoffe können in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Schäume, Pasten, Granulate, Aerosole, Wirkstoff-impregnierete Natur- und synthetische Stoffe, Feinstverkapselungen in polymeren Stoffen. 50

Diese Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt, z. B. durch Vermischen der Wirkstoffe mit Streckmitteln, also flüssigen Lösungsmitteln, unter Druck stehenden verflüssigten Gasen und/oder festen Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, also Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln und/oder schaum erzeugenden Mitteln. 55

Im Falle der Benutzung von Wasser als Streckmittel können z. B. auch organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden. Als flüssige Lösungsmittel kommen im wesentlichen in Frage: Aromaten, wie Xylol, Toluol, Alkyl-naphthaline, chlorierte Aromaten oder chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzole, Chlorethylene, oder Methylenchlorid, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Paraffine, z. B. Erdölfraktionen, mineralische und pflanzliche Öle, Alkohole, wie Butanol oder Glykol sowie deren Ether und Ester, Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon oder Cyclohexanon, stark polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, sowie Wasser. 60

Als feste Trägerstoffe kommen in Frage: z. B. Ammoniumsalze und natürliche Gesteinsmehle, wie Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide, Quarz, Attapulgit, Montmorillonit oder Diatomeenerde und synthetische Gesteinsmehle, wie hochdisperse Kieselsäure, Aluminiumoxid und Silikate; als feste Trägerstoffe für Granulate kommen in Frage: z. B. gebrochene und fraktionierte natürliche Gesteine wie Calcit, Marmor, Bims, Sepiolith, Dolomit sowie synthetische Granulate aus anorganischen und organischen Mehlen sowie Granulate aus organischem 65

Material wie Sägemehl, Kokosnußschalen, Maiskolben und Tabakstengel; als Emulgier- und/oder schaumerzeugende Mittel kommen in Frage: z. B. nicht ionogene und anionische Emulgatoren, wie Polyoxyethylen-Fettsäureester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, z. B. Alkylarylpolyglykolether, Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfonate sowie Eiweißhydrolysate; als Dispergiermittel kommen in Frage: z. B. Ligninsulfatablaugen und Methylcellulose.

Es können in den Formulierungen Haftmittel wie Carboxymethylcellulose, natürliche und synthetische, pulverige, körnige oder latexförmige Polymere verwendet werden, wie Gummiarabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, sowie natürliche Phospholipide, wie Kephale und Lecithine und synthetische Phospholipide. Weitere Additive können mineralische und vegetabile Öle sein.

Es können Farbstoffe wie anorganische Pigmente, z. B. Eisenoxid, Titanoxid, Ferrocyanblau und organische Farbstoffe, wie Alizarin-, Azo- und Metallphthalocyaninfarbstoffe und Spurennährstoffe wie Salze von Eisen, Mangan, Bor, Kupfer, Kobalt, Molybdän und Zink verwendet werden.

Die Formulierungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 95 Gewichtsprozent Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,5 und 90%.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können als solche oder in ihren Formulierungen auch in Mischung mit bekannten Herbiziden zur Unkrautbekämpfung Verwendung finden, wobei Fertigformulierungen oder Tankmischungen möglich sind.

Für die Mischungen kommen bekannte Herbizide in Frage, beispielsweise Amlide, wie z. B. Diflufenican und Propanil; Arylcarbonsäuren, wie z. B. Dichlorpicolinsäure, Dicamba oder Picloram; Aryloxyalkansäuren, wie z. B. 2,4-D, 2,4-DB, 2,4-DP, Fluroxypyr, MCPA, MCPP und Triclopyr; Aryloxy-phenoxy-alkansäureester, wie z. B. Diclofop-methyl, Fenoxaprop-ethyl, Fluazifop-butyl, Haloxyfop-methyl und Quizalofop-ethyl; Azinone, wie z. B. Chloridazon und Norflurazon; Carbamate, wie z. B. Chlorpropham, Desmedipham, Phenmedipham und Propham; Chloracetanilide, wie z. B. Alachlor, Acetochlor, Butachlor, Metazachlor, Metolachlor, Pretilachlor und Propachlor; Dinitroaniline, wie z. B. Oryzalin, Pendimethalin und Trifluralin; Diphenylether, wie z. B. Acifluorfen, Bifenox, Fluoroglycofen, Fomesafen, Halosafen, Lactofen und Oxyfluorfen; Harnstoffe, wie z. B. Chlortoluron, Diuron, Huometuron, Isoproturon, Linuron und Methabenzthiazuron; Hydroxylamine, wie z. B. Alloxydim, Clethodim, Cycloxydim, Sethoxydim und Tralkoxydim; Imidazolinone, wie z. B. Imazethapyr, Imazamethabenz, Imazapyr und Imazaquin; Nitrile, wie z. B. Bromoxynil, Dichlobenil und Ioxynil; Oxyacetamide, wie z. B. Mefenacet; Sulfonylharnstoffe, wie z. B. Amidosulfuron, Bensulfuron-methyl, Chlorimuron-ethyl, Chlorsulfuron, Cinosulfuron, Metsulfuron-methyl, Nicosulfuron, Primisulfuron, Pyrazosulfuron-ethyl, Thifensulfuron-methyl, Triasulfuron und Tribenuron-methyl; Thiolcarbamate, wie z. B. Butylate, Cycloate, Diallate, EPTC, Esprocarb, Molinate, Prosulfocarb, Thiobencarb und Triallate, Triazine, wie z. B. Atrazin, Cyanazin, Sunazin, Simetryne, Terbutryne und Terbutylazin; Triazinone, wie z. B. Hexazinon, Metamitron und Metribuzin; sonstige, wie z. B. Aminotriazol, Benfuresate, Bentazone, Cinmethylin, Clomazone, Clopyralid, Difenzoquat, Dithiopyr, Ethofumesate, Fluorchloridone, Glufossinate, Glyphosate, Isoxaben, Pyridate, Quinchlorac, Quinmerac, Sulphosate und Tridiphane.

Auch eine Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen, wie Fungiziden, Insektiziden, Akanziden, Nematiziden, Schutzstoffen gegen Vogelfraß, Pflanzennährstoffen und Bodenstrukturverbesserungsmitteln ist möglich.

Die Wirkstoffe können als solche, in Form ihrer Formulierungen oder den daraus durch weiteres Verdünnen bereiteten Anwendungsformen, wie gebrauchsfertige Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pulver, Pasten und Granulate angewandt werden. Die Anwendung geschieht in üblicher Weise, z. B. durch Gießen, Spritzen; Sprühen, Streuen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können sowohl vor als auch nach dem Auflaufen der Pflanzen appliziert werden.

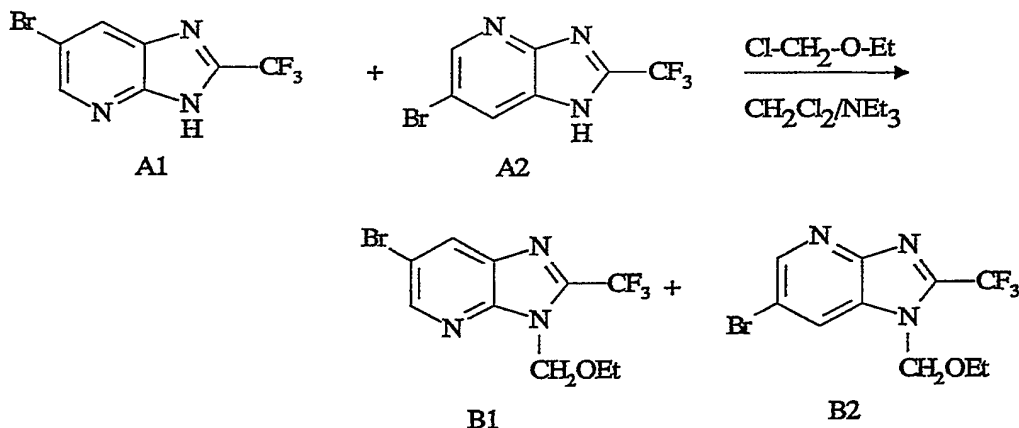
Sie können auch vor der Saat in den Boden eingearbeitet werden.

Die angewandte Wirkstoffmenge kann in einem größeren Bereich schwanken. Sie hängt im wesentlichen von der Art des gewünschten Effektes ab. Im allgemeinen liegen die Aufwandmengen zwischen 0,001 und 10 kg Wirkstoff pro Hektar Bodenfläche, vorzugsweise zwischen 0,005 und 5 kg pro Hektar.

Die Herstellung und die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe geht aus den nachfolgenden Beispielen hervor.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1



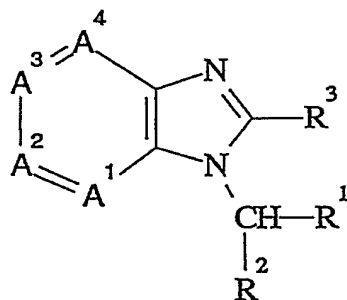
2,66 g (0,01 Mol) 2-Trifluormethyl-brom-pyridino-[1H]-imidazol (A1/A2) und 1,75 ml (0,0125 Mol) Triethylamin werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Dazu tropft man 1,25 ml (0,0125 Mol) Chlormethyl-methylether, erhitzt anschließend auf Rückflußtemperatur und rührt 16 Stunden lang bei Rückflußtemperatur nach. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte Reaktionsmischung dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Chromatografie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt.

Man erhält 2,40 g (74% der Theorie) 1-Ethoxymethyl-2-trifluormethyl-brompyridinoimidazol als Regioisomengemisch (B1/B2) im Verhältnis 60 : 40 (Fp.: 68°C).

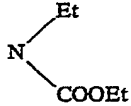
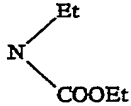
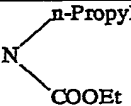
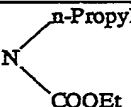
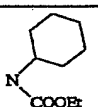
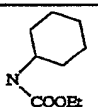
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /Tetramethylsilan): $\delta = 5,68$ (s, 2H); $5,85$ (s, 2H) ppm (jeweils $\text{N-CH}_2\text{-O-}$).

Durch Umkristallisation mit einem Ether/Petrolether-Gemisch lassen sich die Isomeren voneinander trennen. Analog werden die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen erhalten.

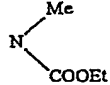
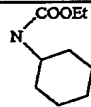
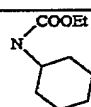
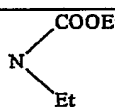
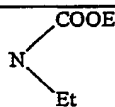
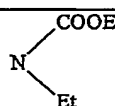
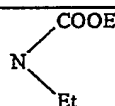

Tabelle II



Beispiel Nr.	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	R ¹	R ²	R ³	physikali- sche Daten
2	N	CH	CH	CH	H	OC ₂ H ₅	CF ₃	Fp.: 92°C
3	CH	CH	CH	N	H	OC ₂ H ₅	CF ₃	Fp.: 170°C
4	CH	N	CH	CH	H	OC ₂ H ₅	CF ₃	¹ H-NMR*: 5.89 (s, 2H)
5	CH	CH	N	CH	H	OC ₂ H ₅	CF ₃	¹ H-NMR*: 6.08 (s, 2H)
6	N	CH	CBr	CH	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 5.90 (s, 2H)
7	CH	CBr	CH	N	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 6.08 (s, 2H)

Beispiel Nr.	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	R ¹	R ²	R ³	physikali- sche Daten
8	N	CH	CBr	CH	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 5.90 (s, 2H)
9	CH	CBr	CH	N	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 6.10 (s, 2H)
10	N	CH	CBr	CH	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 5.89 (s, 2H)
11	CH	CBr	CH	N	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 6.09 (s, 2H)
12	N	CH	CBr	CH	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 5.90 (s, 2H)
13	CH	CBr	CH	N	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 6.11 (s, 2H)
14	N	CH	CH	CH	H	OC ₂ H ₅	CHF ₂	¹ H-NMR*: 5.91 (s, 2H)
15	CH	CH	CH	N	H	OC ₂ H ₅	CHF ₂	¹ H-NMR*: 6.14 (s, 2H)

Beispiel Nr.	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	R ¹	R ²	R ³	physikali- sche Daten
16	CH	N	CH	CH	H	$\begin{array}{c} \text{Et} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{COOEt} \end{array}$	CF ₃	¹ H-NMR*: 5.83 (s, 2H) Fp.: 120°C
17	CH	CH	N	CH	H	$\begin{array}{c} \text{Et} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{COOEt} \end{array}$	CF ₃	¹ H-NMR*: 6.03 (s, 2H)
18	N	CH	CH	CH	H	CH=CH ₂	CF ₃	¹ H-NMR*: 5.35 (d, J =3Hz, 2H)
19	N	CH	CH	CH	H	COCH ₃	CF ₃	Fp.: 148- 150°C
20	N	CH	CH	CH	H	CN	CHF ₂	¹ H-NMR*: 5.48 (s, 2H)
21	N	CH	CH	CH	H	$\begin{array}{c} \text{Et} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{COOEt} \end{array}$	CF ₃	¹ H-NMR*: 5.89 (s, 2H)
22	CH	CH	CH	N	H	$\begin{array}{c} \text{Et} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{COOEt} \end{array}$	CF ₃	¹ H-NMR*: 6.12 (s, 2H)
23	N	CH	CH	CH	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{COOEt} \end{array}$	CF ₃	¹ H-NMR*: 5.94 (s, 2H)

Beispiel Nr.	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	R ¹	R ²	R ³	physikali- sche Daten
24	CH	CH	CH	N	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 6.12 (s, 2H)
25	N	CH	CH	CH	H		CHF ₂	¹ H-NMR*: 5.88 (s, 2H) Fp.: 119°C
26	CH	CH	CH	N	H		CHF ₂	¹ H-NMR*: 6.02 (s, 2H)
27	N	CH	CH	CH	H		CHF ₂	¹ H-NMR*: 5.93 (s, 2H)
28	CH	CH	CH	N	H		CHF ₂	¹ H-NMR*: 6.14 (s, 2H) Fp.: 84°C
29	N	CCl	CH	CH	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 5.88 (s, 2H)
30	CH	CH	CCl	N	H		CF ₃	¹ H-NMR*: 6.02 (s, 2H)
31		CH	CH	CH	H	CN	CF ₃	Fp.: 184- 186°C

Die ¹H-NMR-Spektren wurden in Deuteriochloroform (CDCl₃) mit Tetramethylsilan (TMS) als innerem Standard aufgenommen. Angegeben ist die chemische Verschiebung als δ-Wert in ppm; in allen Fällen wird die Verschiebung der N-CH₂R¹R²-Protonen angegeben.

Beispiel A

Pre-emergence-Test

Lösungsmittel: 5 Gewichtsteile Aceton

Emulgator: 1 Gewichtsteil Alkylarylpolglykolether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man einen Gewichtsteil Wirkstoff mit der angegebenen Menge Lösungsmittel, gibt die angegebene Menge Emulgator zu und verdünnt das Konzentrat mit Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Samen der Testpflanzen werden in normalem Boden ausgesät und nach 24 Stunden mit der Wirkstoffzuberei-

tung begossen. Dabei hält man die Wassermenge pro Flächeneinheit zweckmäßigerweise konstant. Die Wirkstoffkonzentration in der Zubereitung spielt keine Rolle, entscheidend ist nur die Aufwandmenge des Wirkstoffes pro Flächeneinheit. Nach drei Wochen wird der Schädigungsgrad der Pflanzen bonitiert in % Schädigung im Vergleich zur Entwicklung der unbehandelten Kontrolle.

Es bedeuten:

0% = keine Wirkung (wie unbehandelte Kontrolle)

100% = totale Vernichtung.

Eine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit bei vergleichbarer Nutzpflanzenselektivität zeigen in diesem Test die Verbindungen gemäß der Herstellungsbeispiele (1) und (6).

Beispiel B

Post-emergence-Test

Lösungsmittel: 5 Gewichtsteile Aceton

Emulgator: 1 Gewichtsteil Alkylarylpolyglykoether

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man ein Gewichtsteil Wirkstoff mit der angegebenen Menge Lösungsmittel, gibt die angegebene Menge Emulgator zu und verdünnt das Konzentrat mit Wasser auf die gewünschte Konzentration.

Mit der Wirkstoffzubereitung spritzt man Testpflanzen, welche eine Höhe von 5 bis 15 cm haben so, daß die jeweils gewünschten Wirkstoffmengen pro Flächeneinheit ausgebracht werden. Nach drei Wochen wird der Schädigungsgrad der Pflanzen bonitiert in % Schädigung im Vergleich zur Entwicklung der unbehandelten Kontrolle.

Es bedeuten:

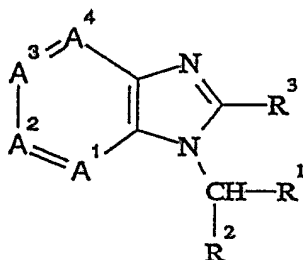
0% = keine Wirkung (wie unbehandelte Kontrolle)

100% = totale Vernichtung.

Eine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit ebenso wie in der Nutzpflanzenselektivität zeigen in diesem Test die Verbindungen gemäß der Herstellungsbeispiele (1), (6) und (12).

Patentansprüche

1. Neue, substituierte, heteroanellierte Imidazole der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ für Wasserstoff oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy oder Aryl steht,

R² für Hydroxy, Cyano oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Amino, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Dialkoxyphosphonyl, (Hetero)Aryl, (Hetero)Arylcarbonyl, (Hetero)-Aryloxy, (Hetero)Arylcarbonyloxy oder (Hetero)Arylaminocarbonyloxy steht,

R³ für Cyano, Halogen oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkenyloxy, Alkoxy, Alkinyloxy, Dialkoxyphosphonyl, Amino, Aminocarbonyl oder Aryl steht,

A¹, A², A³ und A⁴ für jeweils gegebenenfalls N (Stickstoff), N—CHR¹R² oder CX stehen, wobei mindestens ein, jedoch höchstens zwei Stickstoffatome im heteroanellierten Ring gleichzeitig vorkommen und dabei alle Stellungsisomere möglich sind, so daß

CX¹, CX², CX³ bei einem Stickstoffatom und

CX¹ und CX² bei zwei Stickstoffatomen vorliegen und wenn entweder A¹, A², A³ oder A⁴ für N—CHR¹R² stehen, der Imidazolring lediglich monosubstituiert (R³) vorliegt,

worin

X¹, X² und X³ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder Cycloalkyl, für Hydroxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkyloxy, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Amino oder Aminocarbonyl, oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsul-

fonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylazo oder Arylthiomethylsulfonyl stehen, wobei jedoch mindestens einer der Substituenten X^1 , X^2 oder X^3 für Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Alkylsulfonyl, für gegebenenfalls substituiertes, ankondensiertes Dioxyalkylen, für Hydroxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkyloxycarbonyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Amino oder Aminocarbonyl oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylazo oder Arylthiomethylsulfonyl steht.

2. Neue, substituierte, heteroanellierte Imidazole der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R^1 für Wasserstoff oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei als Substituenten in Frage kommen:

Halogen, Cyano, Nitro, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkanoyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoximinoalkyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen, gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes Phenyl,

R^2 für Hydroxy, Cyano oder für einen geradkettigen oder verzweigten und jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxyposphonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkynylteilen steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Fluor, Chlor, Brom, Iod, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — steht, wobei als Aryl- bzw. Heteroarylsubstituenten die bei R^1 genannten in Frage kommen,

R^2 außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpftes und ringgeschlossenes Alkandylcarbonyl oder Alkandylloxycarbonyl mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkandylteil, jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Arylalkyl, Arylalkylcarbonyl oder Arylalkyloxycarbonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil und 1 bis 8 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl oder Aryloxycarbonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R^1 genannten in Frage kommen,

R^2 außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylcarbonyloxy oder Arylaminocarbonylaminocarbonyloxy mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil steht, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R^1 genannten in Frage kommen,

R^2 außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Heteroaryl, Heteroarylcarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Heteroarylcarbonyloxy oder Heteroarylaminocarbonylaminocarbonyloxy mit jeweils 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — im Heteroarylteil steht, wobei als Heteroarylsubstituenten jeweils die bei R^1 genannten Arylsubstituenten in Frage kommen,

R^3 für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Cycloalkyl, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkenyloxy, Alkoxy, Alkenyloxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl, Alkenyl oder Alkynylteilen, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen: Fluor, Chlor, Brom, Iod, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoff-

atomen oder Heteroaryl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — steht, wobei als Aryl bzw. Heteroarylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpft und ringgeschlossenes Alkandiyldicarbonyl oder Alkandiyldioxydicarbonyl mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkandiyldicarbonylteil, jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Arylalkyl, Arylalkylcarbonyl oder Arylalkyloxycarbonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil und 1 bis 8 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl oder Aryloxycarbonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil steht, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

A¹, A², A³ und A⁴ für jeweils gegebenenfalls N (Stickstoff), N—CHR¹R² oder CX stehen, wobei mindestens ein, jedoch höchstens zwei Stickstoffatome gleichzeitig im heteroanellierten Ring gleichzeitig vorkommen und dabei alle Stellungsisomere möglich sind, so daß

CX¹, CX², CX³ bei einem Stickstoffatom und

CX¹ und CX² bei zwei Stickstoffatomen vorliegen und wenn entweder A¹, A², A³ oder A⁴ für N—CHR¹R² stehen, der Imidazolring lediglich monosubstituiert (R³) vorliegt und

X¹, X², X³ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Nitro, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpft Dioxialkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen stehen, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxycarbonyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl stehen, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen:

jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Arylteil jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Arylcarbonyl, Arylsulfonyl, Arylaminocarbonyl oder Arylmethylsulfonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen;

X¹, X², X³ außerdem für jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylthiomethylsulfonyl oder Arylazo mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil stehen, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen und

wobei mindestens einer der Substituenten X¹, X² oder X³ für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, für geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpft Dioxialkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxycarbonyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen: jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Arylteil jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Arylcarbonyl, Arylsulfonyl, Arylaminocarbonyl oder Arylmethylsulfonyl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsub-

stituenten jeweils die bei R^1 genannten in Frage kommen;

Arlylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen, X¹, X², X³ außerdem für jeweils gegebenenfalls im Arlylteil einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylthiomethylsulfonyl oder Arylazo mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arlylteil stehen, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen.

3. Neue, substituierte, heteroanellierte Imidazole der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹ für Wasserstoff, oder für einen jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten, geradkettigen oder verzweigten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei als Substituenten in Frage kommen:

Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Nitro, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkanoyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoximinoalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen, gegebenenfalls einfach bis sechsfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes Phenyl, wobei Halogen jeweils für Fluor, Chlor, Brom, Iod steht,

R² für Hydroxy, Cyano oder für einen geradkettigen oder verzweigten jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxylphosphonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkynylteilen oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxylphosphonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkynylteilen steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

geradkettiges oder verzweigtes Alkoxly mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — steht, wobei als Aryl- bzw. Heteroarylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen, R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Alkyl- oder Alkylcarbonylsteil, wobei als Substituenten jeweils ein oder mehrere Kohlenstoffatome, Formyl-, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpft und ringgeschlossenes Alkandiy carbonyl oder Alkandiyloxycarbonyl mit jeweils 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkandiyteil, jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Arylalkyl, Arylalkylcarbonyl oder Arylalkyloxycarbonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl oder Aryloxycarbonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen.

R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl, Aryloxy, Arylcarbonyloxy oder Arylaminocarbonylaminocarbonyloxy mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil steht, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Heteroaryl, Heteroarylcarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Heteroarylcarbonyloxy oder Heteroarylaminocarbonylaminocarbonyloxy mit jeweils 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen – insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel – im Heteroarylteil steht, wobei als Heteroarylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten Arylsubstituenten in Frage kommen,

R³ für Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder für einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkylcarbonyloxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkynylteilen oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Cycloalkyl, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycar-

bonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxyphosphonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkinylteilen steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Fluor, Chlor, Brom, Iod, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroaryl mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — steht, wobei als Aryl- bzw. Heteroarylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpft und ringgeschlossenes Alkandiyldicarbonyl oder Alkandiyldioxydicarbonyl mit jeweils 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkandylteil, jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Arylalkyl, Arylalkylcarbonyl oder Arylalkyloxycarbonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylcarbonyl oder Aryloxycarbonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil steht, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

A¹, A², A³ und A⁴ für jeweils gegebenenfalls N(Stickstoff), N—CHR¹R² oder CX stehen, wobei mindestens ein, jedoch höchstens zwei Stickstoffatome gleichzeitig im heteroanellierten Ring gleichzeitig vorkommen und dabei alle Stellungsisomere möglich sind, so daß

CX¹, CX², CX³ bei einem Stickstoffatom und CX¹ und CX² bei zwei Stickstoffatomen vorliegen und wenn entweder A¹, A², A³ oder A⁴ für N—CHR¹R² stehen, der Imidazolring lediglich monosubstituiert (R³) vorliegt und

X¹, X², X³ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, für Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen oder für gegebenenfalls einfach bis sechsfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxycarbonyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl stehen, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen:

jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Arylteil jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Arylcarbonyl, Arylsulfonyl, Arylaminocarbonyl oder Arylmethylsulfonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen;

X¹, X², X³ außerdem für jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylthiomethylsulfonyl oder Arylazo mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil stehen, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen und

wobei mindestens einer der Substituenten X¹, X², X³ für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, für geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach bis sechsfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxycarbonyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen:

jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Arylteil jeweils gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Arylcarbonyl, Arylsulfonyl, Arylaminocarbonyl oder Arylmethylsulfonyl mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen;

X¹, X², X³ außerdem für jeweils gegebenenfalls im Arylteil einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Aryl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylthiomethylsulfonyl oder Arylazo mit jeweils 6 oder 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil wie Phenyl oder Naphthyl stehen, wobei als Arylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen.

4. Neue, substituierte, heteroanellierte Imidazole der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹ für Wasserstoff oder für einen jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten geradkettigen oder verzweigten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei als Substituenten in Frage kommen:

Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl, Alkoxyalkoxy, Alkanoyl, Alkoxycarbonyl oder Alkoximinoalkyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen, gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpftes Dioxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes Phenyl, wobei Halogen jeweils für Fluor, Chlor, Brom steht,

R² für Hydroxy, Cyano oder für einen geradkettigen oder verzweigten jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxyphosphonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkinylteilen steht, oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxyphosphoryl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkinylteilen steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, wobei als Phenylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxycarbonyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkenyloxycarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpftes und ringgeschlossenes Alkyldiylcarbonyl oder Alkandiyloxycarbonyl mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkandiyteil, jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenylalkyl, Phenylalkylcarbonyl oder Phenylalkyloxycarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Phenylcarbonyl oder Phenylloxycarbonyl, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Phenylcarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Phenylcarbonyloxy oder Phenylaminocarbonylaminocarbonyloxy steht, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R² außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Heteroaryl, Heteroarylcarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Heteroarylcarbonyloxy oder Heteroarylaminocarbonylaminocarbonyloxy mit jeweils 2 bis 9 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen — insbesondere Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel — im Heteroarylteil steht, wobei als Heteroarylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten Phenylsubstituenten in Frage kommen,

R³ für Cyano, Fluor, Chlor, Brom oder für einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls einfach bis dreifach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkinylteilen steht,

oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy oder Dialkoxyphosphoryl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkyl bzw. Alkenyl oder Alkinylteilen steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, wobei als Phenylsubstituenten die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R³ außerdem für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen:

Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Carbamoyl, Thiocarbamoyl oder Sulfamoyl, Cycloalkyl, Cycloalkylcarbonyl oder Cycloalkyloxy carbonyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Alkylcarbonyl, Alkenylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkenyloxy carbonyl, Alkylthiocarbonyl, Alkoxy-thiocarbonyl oder Alkylthio-thiocarbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den einzelnen geradkettigen oder verzweigten Alkylteilen, jeweils zweifach verknüpft und ringgeschlossenes Alkandylcarbonyl oder Alkandilyloxy carbonyl mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkandylteil, jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenylalkyl, Phenylalkylcarbonyl oder Phenylalkyloxy carbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil oder jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Phenylcarbonyl oder Phenyloxy carbonyl, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

R³ außerdem für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen,

A¹, A², A³ und A⁴ für jeweils gegebenenfalls N(Stickstoff), N—CHR¹R² oder CX stehen, wobei mindestens ein, jedoch höchstens zwei Stickstoffatome gleichzeitig im heteroanellierten Ring vorkommen und dabei alle Stellungsisomere möglich sind, so daß

CX¹, CX², CX³ bei einem Stickstoffatom und

CX¹ und CX² bei zwei Stickstoffatomen vorliegen und wenn entweder A¹, A², A³ oder A⁴ für N—CHR¹R² stehen, der Imidazolring lediglich monosubstituiert vorliegt und

X¹, X², X³ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, für Cycloalkyl mit 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen oder für gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpft Dioxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen stehen, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxy carbonyl mit 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl stehen, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen:

jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Phenylteil jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenylcarbonyl, Phenylsulfonyl, Phenylaminocarbonyl oder Phenylmethylsulfonyl, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen;

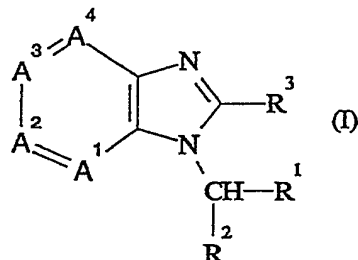
X¹, X², X³ außerdem für jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Phenyloxy, Phenylthio, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfonyloxy, Phenylcarbonyl, Phenyloxy carbonyl, Phenylthiomethylsulfonyl oder Phenylazo stehen, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen und

wobei mindestens einer der Substituenten X¹, X², X³ für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, für geradkettiges oder verzweigtes Alkylsulfonyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes, zweifach verknüpft Dioxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht, außerdem für Hydroxycarbonyl, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylcarbonyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für Cycloalkyloxy carbonyl mit 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden substituiertes Amino oder Aminocarbonyl steht, wobei als Aminosubstituenten jeweils in Frage kommen:

jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 Halogenatomen, Alkoxyalkyl oder Alkylcarbonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den einzelnen Alkylteilen oder im Phenylteil jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach,

gleich oder verschieden substituiertes Phenylcarbonyl, Phenylsulfonyl, Phenylaminocarbonyl oder Phenylmethylsulfonyl, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen;
 X¹, X², X³ außerdem für jeweils gegebenenfalls im Phenylteil einfach bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Phenylthio, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfonyloxy, Phenylcarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Phenylthiomethylsulfonyl oder Phenylazo, wobei als Phenylsubstituenten jeweils die bei R¹ genannten in Frage kommen.

5. Verfahren zur Herstellung neuer, substituierter, anellierter Imidazole der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ für Wasserstoff oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy oder Aryl steht,

R² für Hydroxy, Cyano oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Alkylthio, Amino, Aminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Dialkoxylphosphonyl, (Hetero)Aryl, (Hetero)Arylcarbonyl, (Hetero)-Aryloxycarbonyl, (Hetero)Arylcarbonyloxy oder (Hetero)Arylaminocarbonylaminocarbonyloxy steht,

R³ für Cyano, Halogen oder für einen geradkettigen oder verzweigten jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkenyloxy, Alkoxy, Alkinyloxy, Amino, Aminocarbonyl oder Aryl steht,

A¹, A², A³ und A⁴ für jeweils gegebenenfalls N(Stickstoff), N—CHR¹R² oder CX stehen, wobei mindestens ein, jedoch höchstens zwei Stickstoffatome im heteroanellierten Ring gleichzeitig vorkommen und dabei alle Stellungsisomere möglich sind, so daß

CX¹, CX², CX³ bei einem Stickstoffatom und

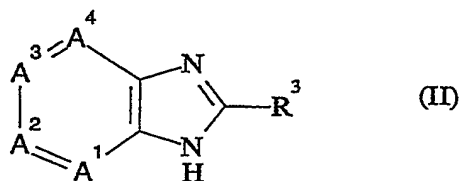
CX¹ und CX² bei zwei Stickstoffatomen vorliegen und wenn entweder A¹, A², A³ oder A⁴ für N—CHR¹R² stehen, der Imidazolring lediglich monosubstituiert vorliegt,

worin

X¹, X² und X³ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro oder für einen geradkettigen oder verzweigten, jeweils gegebenenfalls unsubstituierten oder substituierten Rest der Reihe Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder Cycloalkyl, für Hydroxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkyloxycarbonyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Amino oder Aminocarbonyl, oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylazo oder Arylthiomethylsulfonyl stehen, wobei jedoch mindestens einer der Substituenten X¹, X² oder X³ für Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Alkylsulfonyl, für gegebenenfalls substituiertes, ankondensiertes Dioxyalkylen, für Hydroxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkyloxycarbonyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Amino oder Aminocarbonyl oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylsulfonyloxy, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Arylazo oder Arylthiomethylsulfonyl steht,

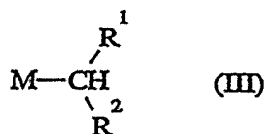
dadurch gekennzeichnet, daß man

1H-substituierte heteroanellierte Imidazole der Formel (II),



in welcher

A¹, A², A³, A⁴ und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel (III),



in welcher

M für eine geeignete Abgangsgruppe steht,

R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben,

gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionshilfsmittels umgesetzt.

6. Herbizide Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem substituierten, heteroanellierten Imidazol der Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

7. Verfahren zur Bekämpfung von unerwünschten Pflanzen, dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte, heteroanellierte Imidazole der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 auf Pflanzen und/oder ihren Lebensraum einwirken läßt.

8. Verwendung von substituierten, heteroanellierten Imidazolen der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Bekämpfung von unerwünschten Pflanzen.

9. Verfahren zur Herstellung von herbiziden Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte, heteroanellierte Imidazole der allgemeinen Formel (I) gemäß der Ansprüche 1 bis 5 mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Substanzen vermischt.



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 42 36 026 A 1**

21 Aktenzeichen: P 42 36 026.9
22 Anmeldetag: 24. 10. 92
43 Offenlegungstag: 28. 4. 94

51 Int. Cl.⁵:
C 07 D 471/04
A 61 K 31/44
// (C07D 471/04,
221:00,235:00)C07D
521/00,333/06,
333/38,213/73,
231/12,233/64,
257/04,261/08,
263/32,275/02,
277/22,417/12,
413/12,409/12,401/12

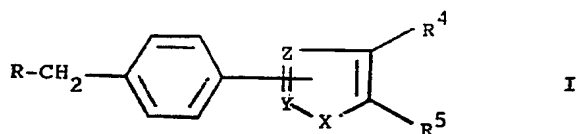
DE 42 36 026 A 1

71 Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

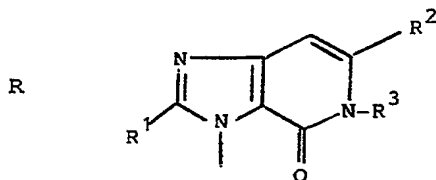
72 Erfinder:
Mederski, Werner, Dr., 6106 Erzhäusen, DE; Dorsch,
Dieter, Dr., 6105 Ober-Ramstadt, DE; Bathe,
Andreas, Dr., 6103 Griesheim, DE; Hartig, Thorsten,
Dr., 6112 Groß-Zimmern, DE; Oßwald, Mathias, Dr.,
6144 Zwingenberg, DE; Beier, Norbert, Dr., 6107
Reinheim, DE; Schelling, Pierre, Prof. Dr., 6109
Mühlthal, DE; Minck, Klaus-Otto, Dr., 6105
Ober-Ramstadt, DE; Lues, Ingeborg, Dr., 6100
Darmstadt, DE

54 Imidazopyridine

57 Neue Imidazopyridinderivate der Formel I



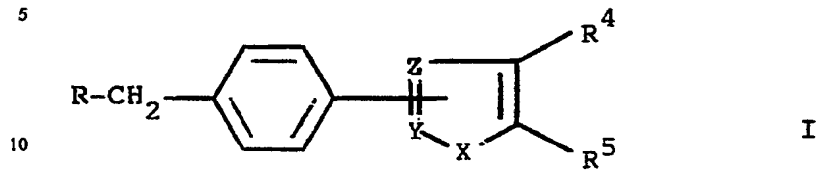
worin



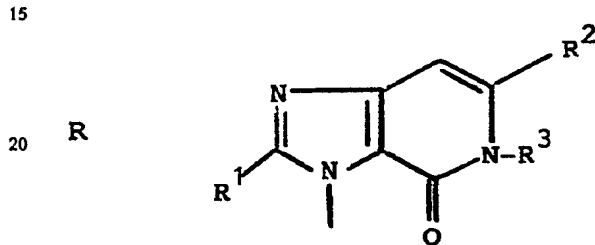
bedeutet und X, -Y=Z-, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Salze zeigen Angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können zur Behandlung von Hypertension, Aldosteronismus, Herzinsuffizienz und erhöhtem Augeninnendruck sowie von Störungen des Zentralnervensystems verwendet werden.

Beschreibung

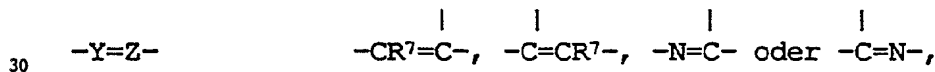
Die Erfindung betrifft neue Imidazopyridinderivate der Formel I



worin



25 X O, S oder NR⁶,



R¹ A, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, OA oder SA,
 R² H oder Hal,
 R³ H, R⁸ oder $-C_nH_{2n}-R^9$,
 35 R⁴ und R⁵ jeweils H, A oder Hal,
 R⁶ H oder $-C_mH_{2m}R^{10}$,
 R⁷ und R¹⁰ jeweils CN, COOR¹¹ oder 1H-5-Tetrazolyl,
 R⁸ Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin auch ein oder mehrere H-Atom(e) durch F ersetzt sein kann (können),
 R⁹ COOR¹², CONR¹²R¹³, COA, NR¹²R¹³, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Ar, Het, COAr oder COHet,
 40 R¹¹, R¹² und R¹³ jeweils H, A oder Ar,
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 Ar eine unsubstituierte oder eine durch R⁸, OH, OR⁸, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁸, NHSO₂R⁸, Hal
 oder 1H-5-Tetrazolyl mono- oder disubstituierte Phenylgruppe,
 Het einen fünf oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch
 45 mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann,
 Hal F, Cl, Br oder I und
 m und n jeweils 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,
 sowie ihre Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A2-0400 974 bekannt.

50 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle
 pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie angiotensin II-antagonistische Eigenschaften
 und können daher zur Behandlung der angiotensin II-abhängigen Hypertension, des Aldosteronismus, der
 55 Herzinsuffizienz und des erhöhten Augeninnendrucks sowie von Störungen des Zentralnervensystems einge-
 setzt werden.

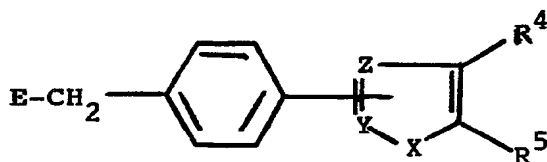
Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie sie z. B. in der
 US-PS 4 880 804, der US-PS 5 036 048 und der WO 91/14367 beschrieben sind, ferner von A. T. Chiu et al., J.
 Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867-874 (1989), und von P. C. Wong et al., ibid. 252, 719-725 (1990; in vivo, an
 60 Ratten).

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin
 eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankhei-
 ten, vor allem von Hypertonie, Herzinsuffizienz und Hyperaldosteronismus, ferner von Hypertrophie und
 Hyperplasie der Blutgefäße und des Herzens, Angina pectoris, Herzinfarkten, Schlaganfall, Restenosen nach
 65 Angioplastie oder By-pass-Operationen, Arteriosklerose, erhöhtem Augeninnendruck, Glaukomen, macularer
 Degeneration, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörungen, z. B. Nierenversagen, Nephropathia diabetica, Reti-
 nopathia diabetica, Psoriasis, angiotensin II-vermittelten Störungen in weiblichen Fortpflanzungsorganen,
 Wahrnehmungsstörungen, z. B. Demenz, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Angstzuständen, Depression

und/oder Epilepsie.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



II

worin

E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell angewandelte OH-Gruppe bedeutet und X, $-X=Z-$, R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel III

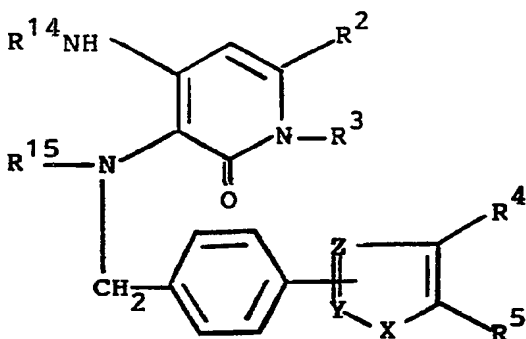
H-R III

worin

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt

oder

b) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin

R^{14} R^1-CO oder H und R^{15} H (falls R^{14} R^1-CO ist) oder R^1-CO (falls R^{14} H ist) bedeuten

und

X, $-Y=Z-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,

oder

c) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest (e) R, X und/oder $-Y=Z-$ in einen oder mehrere andere Reste R, X und/oder $-Y=Z-$ umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze wandelt.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R^1 bis R^{15} , X, $-Y=Z-$, A, Ar, Het, Hal, m, n und E die bei den Formeln I bis IV angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln hat A 1-6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methoxypropyl, 1, 1,2- oder 1,2, 2-Trimethylpropyl. Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, ferner 1-Pentenyl oder 1-Hexenyl. Alkynyl steht vorzugsweise für Ethinyl, 1- oder 2-Propinyl, ferner 1-Butinyl, 1-Pentinyl oder 1-Hexinyl. Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, ferner Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Der Rest OA ist vorzugsweise Methoxy, Ethoxy oder Propoxy. Der Rest SA ist vorzugsweise Methylthio, Ethylthio oder Propylthio. Falls mehrere Reste A oder Cycloalkyl in einer Verbindung der Formel I vorhanden sind, so können sie gleich oder voneinander verschieden sein.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

R ist ein von 3H-Imidazo[4,5-c]pyridin ("3H-IP") abgeleiteter Rest, genauer 2-R¹-4-oxo-5-R³-6-R²-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl.

Ar ist vorzugsweise unsubstituiertes, ferner — wie angegeben — monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)phenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Acetaimidophenyl, o-, m- oder p-Trifluoracetamidophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonamidophenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylsulfonamidophenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-phenyl, ferner bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1, 2, 3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2, 4-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 2,1, 5-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Isindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl,

1H-1-, -2-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl,

3H-2-, -3-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl,

1H-1-, -2-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl,

3H-2-, -3-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl.

In den Begriff "Het" eingeschlossen sind auch die homologen Reste, in denen der heteroaromatische Ring durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, A-Gruppen, vorzugsweise Methyl- und/oder Ethylgruppen substituiert ist, z. B. 3-, 4- oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 2- oder 3-Methyl-1-pyrrolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-pyrrolyl, 3,5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-1-imidazolyl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 4- oder 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3- oder 5-Methyl-4-isoxazolyl, 3- oder 4-Methyl-5-isoxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 4- oder 5-Ethyl-2-thiazolyl, 2- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2- oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 4-Methyl-2-pyrimidinyl, 4,5-Dimethyl-2-pyrimidinyl, 2-, 5- oder 6-Methyl-4-pyrimidinyl, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidinyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzothienyl, 3-Ethyl-2-benzothienyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5- oder 6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5- oder 6-benzimidazolyl.

Der Rest R¹ ist vorzugsweise geradkettig und steht bevorzugt für A, Alkenyl oder Cycloalkyl mit jeweils 3—6 C-Atomen, insbesondere Butyl, ferner Propyl, Pentyl, Hexyl, Allyl, 1-Propenyl, Cyclopropyl, ferner 1-Butenyl, 1-Pentenyl, 1-Hexenyl, 1-Propinyl, 1-Butinyl, 1-Pentinyl, 1-Hexinyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl.

Der Rest R² ist vorzugsweise H, aber auch F, Cl, Br oder I.

Der Rest R³ steht bevorzugt für —C_nH_{2n}R⁹ (im einzelnen bevorzugt für —CH₂R⁹).

Die Reste R⁴ und R⁵ sind bevorzugt gleich und bedeuten vorzugsweise H, aber auch F, Cl, Br oder I.

Der Rest R⁶ ist vorzugsweise H oder —CH₂—R¹⁰.

Der Rest R⁷ ist vorzugsweise CN oder 1H-5-Tetrazolyl.

Der Rest R⁸ enthält bevorzugt 1, 2 oder 3 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 3,3,3-Trifluorpropyl. Falls eine Verbindung der Formel I zwei Reste R⁸ enthält, so können diese gleich oder voneinander verschieden sein.

Der Rest R⁹ ist vorzugsweise COOH; COOA, insbesondere COOCH₃ oder COOC₂H₅; CONHA; insbesondere CONHCH₃ oder CONHC₂H₅; CON(A)₂, insbesondere CON(CH₃)₂ oder CON(C₂H₅)₂; CONHAr, insbesondere CONHC₆H₅ oder CONH-(2,6-dimethylphenyl); COA, insbesondere COCH₃, COC₂H₅, COC₃H₇, COCH(CH₃)₂ oder COC(CH₃)₃; COAr, insbesondere COC₆H₅, CO-(2-CH₃O-C₆H₄) oder CO-(2-CH₃-C₆H₄).

R¹⁰ ist vorzugsweise COOH oder COOA.

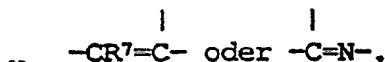
R¹¹, R¹² und R¹³ sind jeweils vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅.

m ist vorzugsweise 1, ferner bevorzugt 2.

n ist vorzugsweise 1, ferner bevorzugt 2, 3 oder 4.

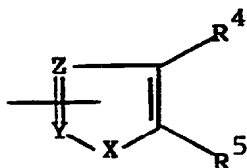
Die Gruppe —C_mH_{2m}— steht insbesondere für —(CH₂)_m—, bevorzugt für —CH₂—. Die Gruppe —C_nH_{2n} steht insbesondere für —(CH₂)_n—, bevorzugt für —CH₂—.

Der Rest X ist vorzugsweise S, ferner bevorzugt NR⁶. Die Gruppe —Y=Z— ist vorzugsweise



Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen — optisch-aktiven oder optisch-inaktiven — Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch die Gruppe



in Ia 2-Cyan-3-thienyl bedeutet;
 in Ib 2-(1H-5-Tetrazolyl)-3-thienyl bedeutet;
 in Ic 1-Cyanmethyl-2-imidazolyl bedeutet;
 in Id 1-Carboxymethyl-2-imidazolyl bedeutet;
 in Ie 1-(1H-5-Tetrazolyl)-2-imidazolyl bedeutet;
 in Ig 1-carboxymethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl bedeutet;
 in Ih 1-(1H-5-Tetrazolyl)-4,5-dichlor-2-imidazolyl bedeutet.

Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind besonders bevorzugt.

Weiterhin sind bevorzugt:

Verbindungen der Formeln Ii sowie Iai bis Ihi, die den Verbindungen der Formeln I sowie Ia bis Ii entsprechen, worin jedoch zusätzlich R^1 A oder Cycloalkyl mit 3–7 C-Atomen, insbesondere jedoch Butyl bedeutet;

Verbindungen der Formeln Ij, Iaj bis Iij sowie Iaij bis Ihij, die den Formeln I, Ia bis Ii sowie Iai bis Ihi entsprechen, worin jedoch zusätzlich R^2 H bedeutet;

Verbindungen der Formeln Ik sowie Iak bis Ihk, die den Formeln I sowie Ia bis Ih entsprechen, worin jedoch zusätzlich

R^1 Butyl und

R^2 H bedeutet.

Weitere bevorzugte Gruppen von Verbindungen entsprechen der Formel I sowie den anderen vorstehend genannten Formeln, worin jedoch der Rest R^3 folgende Bedeutungen hat:

a) H,

b) Re,

c) A,

d) $-C_nH_{2n}-R^9$,

e) $-CH_2-R^9$,

f) $-COOR^{12}$,

g) $-CONR^{12}R^{13}$,

h) $-COA$,

i) $-NR^{12}R^{13}$,

j) $-(C_3-C_7\text{-Cycloalkyl})$,

k) $-CH_2-Ar$,

l) $-CH_2\text{-Het}$,

m) $-CH_2-COAr$,

n) $-CH_2-COHet$,

o) unsubstituiertes oder (vorzugsweise in 2-Stellung) durch F, Cl, $COOR^{12}$, NO_2 , NH_2 , $N(A)_2$ oder $NHCOA$ einfach substituiertes Benzyl,

p) A oder $-CH_2-R^9$, wobei R^9 $COOH$, $COOA$, $CON(A)_2$, $CONHC_6H_5$, $CONH(2,6\text{-di-}CH_3-C_6H_3)$, COA , C_6H_5 , eine in 2-Stellung durch F, Cl, $COOH$, $COOA$, NO_2 , NH_2 , $N(A)_2$ oder $NHCO$ einfach substituierte Benzylgruppe, Benzoyl oder 2-Methoxybenzoyl bedeutet,

q) 2-($COOA$)benzyl.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; insbesondere aber in der EP-A2-0 430 709 und in der US-PS 4 880 804) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet E vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1–6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung von II mit III erfolgt zweckmäßig, indem man zunächst III durch Behandeln mit einer Base in ein Salz umwandelt, z. B. mit einem Alkalimetallalkoholat wie CH_3ONa oder K-tert.-Butylat in einem Alkohol

wie Methanol oder tert.-Butanol oder mit einem Alkalimetallhydrid wie NaH oder einem Alkalimetallalkoholat in Dimethylformamid (DMF), und dieses dann in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid oder einem Sulfoxid wie Dimethylsulfoxid (DMSO), mit II umgesetzt, zweckmäßig bei Temperaturen zwischen -20 und 100° , vorzugsweise zwischen 10 und 30° . Als Basen eignen sich auch Alkalimetallhydrogencarbonate wie NaHCO_3 oder KHCO_3 .

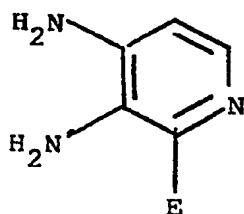
Die Verbindungen der Formel I sind weiterhin durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel IV erhältlich. Diese Cyclisierung gelingt zweckmäßig durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure, Essigsäure oder Diglyme auf Temperaturen zwischen etwa 80 und 180° , vorzugsweise zwischen 120 und 160° .

Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I durch Solvolyse (z. B. Hydrolyse) oder Hydrogenolyse aus einem ihrer funktionellen Derivate in Freiheit setzen.

So ist es möglich, nach einer der angegebenen Methoden eine Verbindung herzustellen, die der Formel I entspricht, aber an Stelle einer 5-Tetrazolylgruppe eine in 1-Stellung (oder 2-Stellung) funktionell abgewandelte (durch eine Schutzgruppe geschützte) $1\text{H}-$ (oder $2\text{H}-$) 5-Tetrazolylgruppe enthält. Als Schutzgruppe eignen sich beispielsweise: Triphenylmethyl, abspaltbar mit HCl oder Ameisensäure in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Dioxan oder Ether/Dichlormethan/Methanol; 2-Cyanethyl, abspaltbar mit NaOH in Wasser/THF; p-Nitrobenzyl, abspaltbar mit H_2 /Raney-Nickel in Ethanol (vgl. E-A2-0 291 969).

Die Ausgangsstoffe, insbesondere diejenigen der Formel II, sind teilweise bekannt. Falls sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden in Analogie zu bekannten Stoffen hergestellt werden.

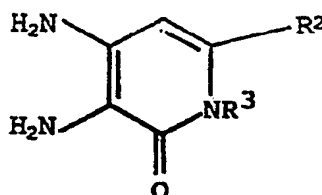
Verbindungen der Formel III sind z. B. erhältlich durch Reaktion von Carbonsäuren der Formel R^1-COOH mit Verbindungen der Formel V



V

in Gegenwart von Polyphosphorsäure; dabei wird die Gruppe E (vorzugsweise Cl) hydrolysiert, und es entstehen zunächst Verbindungen entsprechend Formel III mit $\text{R}^3 = \text{H}$, die, falls erwünscht, anschließend mit Verbindungen der Formel E- R^3 (worin R^3 von H verschieden ist) umgesetzt werden können.

Verbindungen der Formel IV sind z. B. erhältlich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel VI



VI

worin jedoch die eine Aminogruppe durch eine Aminoschutzgruppe (z. B. Benzyl, $\text{A}-\text{O}-\text{CO}-$ oder Benzyloxycarbonyl) geschützt ist, mit Verbindungen der Formel II sowie nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe und Reaktion mit Säuren der Formel R^1-COOH oder deren funktionellen Derivaten; sie werden in der Regel nicht isoliert, sondern entstehen in situ bei der letztgenannten Umsetzung.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere der Reste R, X und/oder $-\text{Y}=\text{Z}-$ in andere Reste R, X und/oder $-\text{Y}=\text{Z}-$ umwandelt, z. B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert und/oder freie Amino- und/oder Hydroxygruppen funktionell abwandelt und/oder funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppen durch Solvolyse oder

Hydrogenolyse freisetzt und/oder Nitrilgruppen zu COOH -Gruppen hydrolysiert oder mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure, z. B. Natriumazid in N-Methylpyrrolidon oder Trimethylsinnazid in Toluol, zu Tetrazolylgruppen umsetzt.

So kann man beispielsweise freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und $+30^{\circ}$.

Umgekehrt kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. So kann z. B. eine NHCOR^8 - oder eine COOA -Gruppe in die entsprechende NH_2 - oder HOOC -Gruppe umgewandelt werden. COOA -Gruppen können z. B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Umsetzung von Nitrilen der Formel I (z. B. solche mit R^7 oder $R^{10} = CN$) mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure führt zu Tetrazolen der Formel I (z. B. mit R^7 oder $R^{10} = 1H-5-Tetrazolyl$). Bevorzugt verwendet man Trialkylzinnazide wie Trimethylzinnazid in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol bei Temperaturen zwischen 20 und 150°, vorzugsweise zwischen 80 und 140°, oder Natriumazid in N-Methylpyrrolidon bei Temperaturen zwischen etwa 100 und 200°. Anschließend wird die Trialkylzinn-Gruppe abgespalten, entweder durch Behandeln mit Salzsäure, z. B. in Dioxan, oder mit Alkali, z. B. in Ethanol/Wasser, oder mit Ameisensäure z. B. in Methanol, oder durch Chromatographie an einer Kieselgel-Säule, z. B. mit Ethylacetat/Methanol.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure; 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindung der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I, die COOH- und/oder Tetrazolylgruppen enthalten, mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Die Kaliumsalze der Tetrazolyl-derivate sind besonders bevorzugt.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind spezielle Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch (z. B. Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegeben sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Präparaten, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-PS 4 880 804 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 50 mg/kg, insbesondere 1 und 100 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

IP = Imidazo[4,5-c]pyridin, IPe = imidazo[4,5-c]pyridine.

Beispiel 1

Eine Lösung von 0,23 g Na in 20 ml Methanol wird innerhalb 15 Minuten zugetropft zu einer Lösung von 1,91 g 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-1 (oder 3) H-IP ("IIa"; erhältlich durch Kondensation von Valeriansäure mit 3,4-Diamino-2-chlorpyridin in Gegenwart von Polyphosphorsäure) in 75 ml Methanol. Man rührt noch 30 Minu-

ten bei 20°, dampft ein, löst den Rückstand in 20 ml DMF und tropft bei 0° unter Rühren eine Lösung von 2,78 g 2-Cyan-3-(4-brommethylphenyl)-thiophen ("IIA"; F. 58°; erhältlich durch Reaktion von 2-Cyan-3-bromthiophen mit 4-(Dimethyl-(1,1,2-trimethylpropyl)-silyloxy-methyl)-phenylboronsäure zu 2-Cyan-3-(4-(dimethyl-(1,1,2-trimethylpropyl)silyloxy-methyl)-phenyl)-thiophen und Umsetzung mit Triphenylphosphinbromid) in 10 ml DMF hinzu. Man rührt 16 Stunden bei 20°, dampft ein, arbeitet wie üblich auf, chromatographiert an Kieselgel und erhält 2-Butyl-3-(4-(2-cyan-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP, F. 219°.

Analog erhält man aus IIIa:

mit 2-Methoxycarbonyl-3-(4-brommethylphenyl)-thiophen (erhältlich aus 3-Bromthiophen-2-carbonsäuremethylester über 2-Methoxycarbonyl-3-(4-(dimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)silyloxy-methyl)-phenyl)-thiophen analog IIa):

2-Butyl-3-(4-(2-methoxycarbonyl-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP;

mit 1-Cyanmethyl-2-(4-brommethylphenyl)-imidazol (erhältlich aus 1-Cyanmethyl-2-brom-imidazol analog IIa):

2-Butyl-3-(4-(1-cyanmethyl-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP;

mit 1-Cyanmethyl-2-(4-brommethylphenyl)-4,5-dichlor-imidazol (erhältlich aus 1-Cyanmethyl-2-brom-4, 5-dichlor-imidazol analog IIa):

2-Butyl-3-(4-(1-cyanmethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP;

mit 1-Ethoxycarbonylmethyl-2-(4-brommethylphenyl)-imidazol (erhältlich aus 1-Ethoxycarbonylmethyl-2-brom-imidazol analog IIa):

2-Butyl-3-(4-(1-ethoxycarbonylmethyl-2-imidazol)benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP;

mit 1-Ethoxycarbonylmethyl-2-(4-brommethylphenyl)-4,5-dichlor-imidazol (F. 99—100°; erhältlich aus 1-Ethoxycarbonylmethyl-2-brom-4,5-dichlor-imidazol analog IIa):

2-Butyl-3-(4-(1-ethoxycarbonylmethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP.

Analog erhält man aus IIa:

mit 2-Propyl-4,5-dihydro-4-oxo-1 (oder 3) H-IP:

2-Propyl-3-(4-(2-cyan-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP;

mit 2-Cyclopropyl-4,5-dihydro-4-oxo-1 (oder 3) H-IP:

2-Cyclopropyl-3-(4-(2-cyan-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP.

Beispiel 2

Ein Gemisch von 1,02 g Valeriansäure, 4,50 g 4-Amino-1,2-dihydro-2-oxo-3-(4-(2-(1H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzylamino)-1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-pyridin (erhältlich durch Reaktion von 3-Amino-4-benzylamino-1,2-dihydro-2-oxo-1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-pyridin mit IIa zu 4-Benzylamino-3-oxo-1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-pyridin, Reaktion mit Trimethylzinnazid zu 4-Benzylamino-1,2-dihydro-2-oxo-3-(4-(2-(1H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl-amino)-1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-pyridin und hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppen und 50 g Polyphosphorsäure wird 5 Stunden auf 140° erhitzt. Als Zwischenprodukte entstehen in situ 4-Amino-1,2-dihydro-2-oxo-3-(N-4 (2-(1H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl-N-valeryl-amino)-1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-pyridin und 1,2-Dihydro-2-oxo-3-(4-(2-(1H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl-amino)-1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-4-valeryl-amino-pyridin. Man kühlt ab, gießt auf Eis, macht mit Natronlauge alkalisch, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(4-(2-(1H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-3H-IP.

Beispiel 3

Man löst 1 g 2-Butyl-3-(4-(2-(2-triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonylbenzyl)-3H-IP (IIIb; erhältlich durch Umsetzung von IIIa mit 2-Triphenylmethyl-5-(3-(4-brommethylphenyl)-3-thienyl)-2H-tetrazol zu 2-Butyl-3-(4-(2-(2-triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP und Reaktion mit 2-Brommethylbenzoesäuremethylester analog Beispiel 4) in 60 ml 4n HCl in Dioxan und rührt 16 Std. bei 20°. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(4-(2-(1H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonylbenzyl)-3H-IP, F. 186° (Zers.).

Analog erhält man durch Reaktion der nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(2-(2-triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R3-3H-IPen (erhältlich aus IIIb und den in Beispiel 4(a) angegebenen Halogeniden analog Beispiel 4(a)):

-5-methyl-

-5-isopropyl-

-5-butyl-

-5-trifluormethyl-

-5-carboxymethyl-

-5-methoxycarbonylmethyl-

-5-ethoxycarbonylmethyl-

-5-phenoxy-carbonylmethyl-

-5-carbamoylmethyl-

-5-(N-methyl-carbamoylmethyl)-

-5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-

-5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-

-5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-

-5-(N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylmethyl)-

-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-	
-5-(2-oxopropyl)-	
-5-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)	
-5-(2-dimethylaminoethyl)-	
-5-(2-anilinoethyl)-	5
-5-cyclopropylmethyl-	
-5-cyclobutylmethyl-	
-5-cyclopentylmethyl-	
-5-cyclohexylmethyl-	
-5-benzyl-	10
-5-(2-fluorbenzyl)-	
-5-(2-chlorbenzyl)-	
-5-(2-carboxybenzyl)-	
-5-(2-ethoxycarbonylbenzyl)-	
-5-(2-nitrobenzyl)-	15
-5-(2-dimethylaminobenzyl)-	
-5-(2-acetamidobenzyl)-	
-5-(4-methoxybenzyl)-	
-5-(2-thienylmethyl)-	
-5-phenacyl-	20
-5-(2-methoxyphenacyl)-	
-5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-	
mit HCl in Dioxan die in Beispiel 4(b) angegebenen 2-Butyl-3-(4-(2-(1H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R ³ -3H-IPe.	25

Beispiel 4

a) Eine Lösung von 3,88 g 2-Butyl-3-(4-(2-cyan-3-thienyl)benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP in 35 ml DMF wird unter Rühren bei 20° mit 1,25 g K — tert.-Butylat versetzt. Nach 45 Minuten Rühren wird eine Lösung von 2,63 g 2-Brommethyl-benzoesäuremethylester in 25 ml DMF zugegeben. Man rührt noch 16 Stunden bei 20°, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(4-(2-cyan-3-thienyl)benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonyl-benzyl)-3H-IP, F. 121°.

Analog erhält man die nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(2-cyan-3-thienyl)benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-IPe:

mit Methyljodid: -5-methyl-	35
mit Isopropylbromid: -5-isopropyl-	
mit Butylbromid: -5-butyl-	
mit Trifluormethyljodid: -5-trifluormethyl-	
mit Bromessigsäure: -5-carboxymethyl-	
mit Bromessigsäuremethylester: -5-methoxycarbonylmethyl-	40
mit Bromessigsäureethylester: -5-ethoxycarbonylmethyl-	
mit Bromessigsäurephenylester: -5-phenoxycarbonylmethyl-	
mit Bromacetamid: -5-carbamoylmethyl-	
mit N-Methyl-bromacetamid: -5-(N-methyl-carbamoylmethyl)-	
mit N,N-Dimethyl-chloracetamid: -5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-	45
mit N,N-Diethyl-chloracetamid: -5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-	
mit Chloracetanilid: -5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-	
mit Chloressigsäure-(2,6-dimethylanilid): -5-(N-(2,6-dimethyl-phenyl)-carbamoylmethyl)-	
mit N-Methyl-N-phenyl-chlor-acetamid: -5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-	
mit Bromaceton: -5-(2-oxopropyl)-	50
mit 1-Brom-3,3-dimethyl-2-butanon: -5-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-	
mit 2-Dimethylaminoethylchlorid: -5-(2-dimethylamino-ethyl)-	
mit 2-Anilinoethylchlorid: -5-(2-anilinoethyl)-	
mit Cyclopropylmethylbromid: -5-cyclopropylmethyl-	
mit Cyclobutylmethylchlorid: -5-cyclobutylmethyl-	55
mit Cyclopentylmethylchlorid: -5-cyclopentylmethyl-	
mit Cyclohexylmethylchlorid: -5-cyclohexylmethyl-	
mit Benzylbromid: -5-benzyl-	
mit 2-Fluorbenzylbromid: -5-(2-fluorbenzyl)-	
mit 2-Chlorbenzylbromid: -5-(2-chlorbenzyl)-	60
mit 2-Brommethyl-benzoesäure: -5-(2-carboxybenzyl)-	
mit 2-Brommethyl-benzoesäure-ethylester: -5-(2-ethoxycarbonyl-benzyl)-	
mit 2-Nitrobenzylchlorid: -5-(2-nitrobenzyl)-	
mit 2-Dimethylaminobenzylchlorid: -5-(2-dimethylamino-benzyl)-	
mit 2-Acetamidobenzylchlorid: -5-(2-acetamidobenzyl)-	65
mit 4-Methoxybenzylchlorid: -5-(4-methoxybenzyl)-	
mit 2-Thienylmethylchlorid: -5-(2-thienylmethyl)-	
mit Phenacylbromid: -5-phenacyl-	

mit 2-Methoxyphenacylchlorid: -5-(2-methoxyphenacyl)-
mit 2-Oxo-2-(2-pyridyl)-ethylchlorid: -5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-.

b) Ein Gemisch von 5,37 g der nach (a) erhaltenen Verbindung, 20,6 g Trimethylzinnazid und 200 ml Toluol wird 24 Stunden gekocht und dann eingedampft. Man nimmt den Rückstand in 100 ml methanolischer HCl auf, rührt 2 Stunden bei 20° und arbeitet wie üblich auf (gesättigte NaCl-Lösung/Dichlormethan). Chromatographie (Ethylacetat/Hexan 80 : 20) liefert 2-Butyl-3-(4-(2-(1H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonylbenzyl)-3H-IP, F. 186° (Zers.).

Analog erhält man aus den unter (a) angegebenen 2-Cyan-3-thienyl-Verbindungen die nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(2-(1H-5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-IPe:

- 10 -5-methyl-
- 5-isopropyl-
- 5-butyl-
- 5-trifluormethyl-
- 5-carboxymethyl-
- 15 -5-methoxycarbonylmethyl-
- 5-ethoxycarbonylmethyl-
- 5-phenoxy-carbonylmethyl-
- 5-carbamoylmethyl-
- 5-(N-methyl-carbamoylmethyl)-
- 20 -5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)
- 5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
- 5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- 5-(N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylmethyl)-
- 5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- 25 -5-(2-oxopropyl)-
- 5-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-
- 5-(2-dimethylaminoethyl)-
- 5-(2-anilinoethyl)-
- 5-cyclopropylmethyl-
- 30 -5-cyclobutylmethyl-
- 5-cyclopentylmethyl-
- 5-cyclohexylmethyl-
- 5-benzyl-
- 5-(2-fluorbenzyl)-
- 35 -5-(2-chlorbenzyl)-
- 5-(2-carboxybenzyl)-
- 5-(2-ethoxycarbonylbenzyl)-
- 5-(2-nitrobenzyl)-
- 5-(2-dimethylaminobenzyl)-
- 40 -5-(2-acetamidobenzyl)-
- 5-(4-methoxybenzyl)-
- 5-(2-thienylmethyl)-
- 5-phenacyl-
- 5-(2-methoxyphenacyl)-
- 45 -5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-.

Beispiel 5

a) Analog Beispiel 4(a) erhält man aus 2-Butyl-3-(4-(1-cyanmethyl-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP und 2-Brommethyl-benzoesäuremethylester das 2-Butyl-3-(4-(1-cyanmethyl-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonyl-benzyl)-3H-IP.

Analog erhält man die nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(1-cyanmethyl-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-IPe:

- mit Methyljodid: -5-methyl-
- 55 mit Isopropylbromid: -5-isopropyl-
- mit Butylbromid: -5-butyl-
- mit Trifluormethyljodid: -5-trifluormethyl-
- mit Bromessigsäure: -5-carboxymethyl-
- mit Bromessigsäuremethylester: -5-methoxycarbonylmethyl-
- 60 mit Bromessigsäureethylester: -5-ethoxycarbonylmethyl-
- mit Bromessigsäurephenylester: -5-phenoxy-carbonylmethyl-
- mit Bromacetamid: -5-carbamoylmethyl-
- mit N-Methyl-bromacetamid: -5-(N-methyl-carbamoylmethyl)-
- mit N,N-Dimethyl-chloracetamid: -5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-
- 65 mit N,N-Diethyl-chloracetamid: -5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
- mit Chloracetanilid: -5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(2,6-dimethylanilid): -5-(N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylmethyl)-
- mit N-Methyl-N-phenyl-chloracetamid: -5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-

mit Bromaceton: -5-(2-oxopropyl)-	
mit 1-Brom-3,3-dimethyl-2-butanon: -5-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-	
mit 2-Dimethylaminoethylchlorid: -5-(2-dimethylamino-ethyl)-	
mit 2-Anilinoethylchlorid: -5-(2-anilinoethyl)-	
mit Cyclopropylmethylbromid: -5-cyclopropylmethyl-	5
mit Cyclobutylmethylchlorid: -5-cyclobutylmethyl-	
mit Cyclopentylmethylchlorid: -5-cyclopentylmethyl-	
mit Cyclohexylmethylchlorid: -5-cyclohexylmethyl-	
mit Benzylbromid: -5-benzyl-	
mit 2-Fluorbenzylbromid: -5-(2-fluorbenzyl)-	10
mit 2-Chlorbenzylbromid: -5-(2-chlorbenzyl)-	
mit 2-Brommethyl-benzoesäure: -5-(2-carboxybenzyl)-	
mit 2-Brommethyl-benzoesäure-ethylester: -5-(2-ethoxycarbonyl-benzyl)-	
mit 2-Nitrobenzylchlorid: -5-(2-nitrobenzyl)-	
mit 2-Dimethylaminobenzylchlorid: -5-(2-dimethylaminobenzyl)-	15
mit 2-Acetamidobenzylchlorid: -5-(2-acetamidobenzyl)-	
mit 4-Methoxybenzylchlorid: -5-(4-methoxybenzyl)-	
mit 2-Thienylmethylchlorid: -5-(2-thienylmethyl)-	
mit Phenacylbromid: -5-phenacyl-	
mit 2-Methoxyphenacylchlorid: -5-(2-methoxyphenacyl)-	20
mit 2-Oxo-2-(2-pyridyl)-ethylchlorid: -5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-.	
b) Analog Beispiel 4 (b) erhält man aus den unter (a) angegebenen 1-Cyanmethyl-2-imidazolyl-Verbindungen mit Trimethylzinnazid die nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(1-(1H-5-tetrazolyl-methyl)-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R ³ -3H-IPe:	
-5-methyl-	25
-5-isopropyl-	
-5-butyl-	
-5-trifluormethyl-	
-5-carboxymethyl-	
-5-methoxycarbonylmethyl-	30
-5-ethoxycarbonylmethyl	
-5-phenoxycarbonylmethyl-	
-5-carbamoylmethyl-	
-5-(N-methyl-carbamoylmethyl)-	
-5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)	35
-5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-	
-5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-	
-5-(N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylmethyl)-	
-5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-	
-5-(2-oxopropyl)-	40
-5-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-	
-5-(2-dimethylaminoethyl)-	
-5-(2-anilinoethyl)-	
-5-cyclopropylmethyl-	
-5-cyclobutylmethyl-	45
-5-cyclopentylmethyl-	
-5-cyclohexylmethyl-	
-5-benzyl-	
-5-(2-fluorbenzyl)-	
-5-(2-chlorbenzyl)-	50
-5-(2-carboxybenzyl)	
-5-(2-ethoxycarbonylbenzyl)-	
-5-(2-nitrobenzyl)-	
-5-(2-dimethylaminobenzyl)-	
-5-(2-acetamidobenzyl)-	55
-5-(4-methoxybenzyl)-	
-5-(2-thienylmethyl)-	
-5-phenacyl-	
-5-(2-methoxyphenacyl)-	
-5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-.	60

Beispiel 6

a) Analog Beispiel 4(a) erhält man aus 2-Butyl-3-(4-(1-cyanmethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP und 2-Brommethyl-benzoesäuremethylester das 2-Butyl-3-(4-(1-cyanmethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonyl-benzyl)-3H-IP. 65

Analog erhält man die nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(1-cyanmethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-IPe:

- mit Methyljodid: -5-methyl-
- mit Isopropylbromid: -5-isopropyl-
- mit Butylbromid: -5-butyl-
- mit Trifluormethyljodid: -5-trifluormethyl-
- 5 mit Bromessigsäure: -5-carboxymethyl-
- mit Bromessigsäuremethylester: -5-methoxycarbonylmethyl-
- mit Bromessigsäureethylester: -5-ethoxycarbonylmethyl-
- mit Bromessigsäurephenylester: -5-phenoxy-carbonylmethyl-
- mit Bromacetamid: -5-carbamoylmethyl-
- 10 mit N-Methyl-bromacetamid: -5-(N-methyl-carbamoylmethyl)-
- mit N,N-Dimethyl-chloracetamid: -5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-
- mit N,N-Diethyl-chloracetamid: -5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
- mit Chloracetanilid: -5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(2,6-dimethylanilid): -5-(N-(2,6-dimethyl-phenyl)-carbamoylmethyl)-
- 15 mit N-Methyl-N-phenyl-chlor-acetamid: -5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- mit Bromaceton: -5-(2-oxopropyl)-
- mit 1-Brom-3,3-dimethyl-2-butanon: -5-(2-oxo-3,3-dimethylbutyl)-
- mit 2-Dimethylaminoethylchlorid: -5-(2-dimethylaminoethyl)-
- mit 2-Anilinoethylchlorid: -5-(2-anilinoethyl)-
- 20 mit Cyclopropylmethylbromid: -5-cyclopropylmethyl-
- mit Cyclobutylmethylchlorid: -5-cyclobutylmethyl-
- mit Cyclopentylmethylchlorid: -5-cyclopentylmethyl-
- mit Cyclohexylmethylchlorid: -5-cyclohexylmethyl-
- mit Benzylbromid: -5-benzyl-
- 25 mit 2-Fluorbenzylbromid: -5-(2-fluorbenzyl)-
- mit 2-Chlorbenzylbromid: -5-(2-chlorbenzyl)-
- mit 2-Brommethyl-benzoesäure: -5-(2-carboxybenzyl)-
- mit 2-Brommethyl-benzoesäure-ethylester: -5-(2-ethoxycarbonylbenzyl)-
- mit 2-Nitrobenzylchlorid: -5-(2-nitrobenzyl)-
- 30 mit 2-Dimethylaminobenzylchlorid: -5-(2-dimethylaminobenzyl)-
- mit 2-Acetamidobenzylchlorid: -5-(2-acetamidobenzyl)-
- mit 4-Methoxybenzylchlorid: -5-(4-methoxybenzyl)-
- mit 2-Thienylmethylchlorid: -5-(2-thienylmethyl)-
- mit Phenacylbromid: -5-phenacyl-
- 35 mit 2-Methoxyphenacylchlorid: -5-(2-methoxyphenacyl)-
- mit 2-Oxo-2-(2-pyridyl)-ethylchlorid: -5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-
- b) Analog Beispiel 4(b) erhält man aus den unter (a) angegebenen 1-Cyanmethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl-Verbindungen mit Trimethylzinnazid die nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(1-(1H-5-tetrazolyl-methyl)-4,5-dichlor-2-imidazolyl)benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-IPe:
- 40 -5-methyl-
- 5-isopropyl-
- 5-butyl-
- 5-trifluormethyl-
- 5-carboxymethyl-
- 45 -5-methoxycarbonylmethyl-
- 5-ethoxycarbonylmethyl-
- 5-phenoxy-carbonylmethyl-
- 5-carbamoylmethyl-
- 5-(N-methyl-carbamoylmethyl)-
- 50 -5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)
- 5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
- 5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- 5-(N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylmethyl)-
- 5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- 55 -5-(2-oxopropyl)-
- 5-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-
- 5-(2-dimethylaminoethyl)-
- 5-(2-anilinoethyl)-
- 5-cyclopropylmethyl-
- 60 -5-cyclobutylmethyl-
- 5-cyclopentylmethyl-
- 5-cyclohexylmethyl-
- 5-benzyl-
- 5-(2-fluorbenzyl)-
- 65 -5-(2-chlorbenzyl)-
- 5-(2-carboxybenzyl)-
- 5-(2-ethoxycarbonylbenzyl)-
- 5-(2-nitrobenzyl)-

-5-(2-dimethylaminobenzyl)-
 -5-(2-acetamidobenzyl)-
 -5-(4-methoxybenzyl)-
 -5-(2-thienylmethyl)-
 -5-phenacyl- 5
 -5-(2-methoxyphenacyl)-
 -5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-.

Beispiel 7

a) Analog Beispiel 4(a) erhält man aus 2-Butyl-3-(4-(1-ethoxycarbonylmethyl-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP und 2-Brommethyl-benzoesäure-ethylester das 2-Butyl-3-(4-(1-ethoxycarbonylmethyl-2-imidazolyl)benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonyl-benzyl)-3H-IP.

Analog erhält man die nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(1-ethoxycarbonylmethyl-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-Ipe:

mit Methyljodid: -5-methyl- 15
 mit Isopropylbromid: -5-isopropyl-
 mit Butylbromid: -5-butyl-
 mit Trifluormethyljodid: -5-trifluormethyl-
 mit Bromessigsäure: -5-carboxymethyl- 20
 mit Bromessigsäuremethylester: -5-methoxycarbonylmethyl-
 mit Bromessigsäureethylester: -5-ethoxycarbonylmethyl-
 mit Bromessigsäurephenylester: -5-phenoxy-carbonylmethyl-
 mit Bromacetamid: -5-carbamoylmethyl-
 mit N-Methyl-bromacetamid: -5-(N-methyl-carbamoylmethyl)- 25
 mit N,N-Dimethyl-chloracetamid: -5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-
 mit N,N-Diethyl-chloracetamid: -5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
 mit Chloracetanilid: -5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-
 mit Chloressigsäure-(2,6-dimethylanilid): -5-(N-(2,6-dimethyl-phenyl)-carbamoylmethyl)-
 mit N-Methyl-N-phenyl-chlor-acetamid: -5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)- 30
 mit Bromaceton: 5-(2-oxopropyl)-
 mit 1-Brom-3,3-dimethyl-2-butanon: -5-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-
 mit 2-Dimethylaminoethylchlorid: -5-(2-dimethylamino-ethyl)-
 mit 2-Anilinoethylchlorid: -5-(2-anilinoethyl)-
 mit Cyclopropylmethylbromid: -5-cyclopropylmethyl- 35
 mit Cyclobutylmethylchlorid: -5-cyclobutylmethyl-
 mit Cyclopentylmethylchlorid: -5-cyclopentylmethyl-
 mit Cyclohexylmethylchlorid: -5-cyclohexylmethyl-
 mit Benzylbromid: -5-benzyl-
 mit 2-Fluorbenzylbromid: -5-(2-fluorbenzyl)- 40
 mit 2-Chlorbenzylbromid: -5-(2-chlorbenzyl)-
 mit 2-Brommethyl-benzoesäure: -5-(2-carboxybenzyl)-
 mit 2-Brommethyl-benzoesäure-ethylester: -5-(2-ethoxycarbonyl-benzyl)-
 mit 2-Nitrobenzylchlorid: -5-(2-nitrobenzyl)-
 mit 2-Dimethylaminobenzyl-chlorid: -5-(2-dimethylamino-benzyl)- 45
 mit 2-Acetamidobenzylchlorid: -5-(2-acetamidobenzyl)-
 mit 4-Methoxybenzylchlorid: -5-(4-methoxybenzyl)-
 mit 2-Thienylmethylchlorid: -5-(2-thienylmethyl)-
 mit Phenacylbromid: -5-phenacyl-
 mit 2-Methoxyphenacylchlorid: -5-(2-methoxyphenacyl)- 50
 mit 2-Oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl-chlorid: -5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-.

b) Ein Gemisch von 1 g 2-Butyl-3-(4-(1-ethoxycarbonylmethyl-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonyl-benzyl)-3H-IP, 12 ml wässriger 2n NaOH-Lösung und 48 ml Methanol wird 2 Stunden gekocht, dann eingedampft. Man arbeitet wie üblich auf (wässrige Salzsäure bis pH 3/Dichlormethan) und erhält 2-Butyl-3-(4-(1-carboxymethyl-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-carboxybenzyl)-3H-IP. 55

Analog erhält man durch Verseifung der vorstehend unter (a) angegebenen Ester die nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(1-carboxymethyl-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-Ipe:

-5-methyl-
 -5-isopropyl-
 -5-butyl- 60
 -5-trifluormethyl-
 -5-carboxymethyl-
 -5-methoxycarbonylmethyl-
 -5-ethoxycarbonylmethyl-
 -5-phenoxy-carbonylmethyl-
 -5-carbamoylmethyl- 65
 -5-(N-methyl-carbamoylmethyl)-
 -5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-

- 5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
- 5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- 5-(N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylmethyl)-
- 5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- 5 -5-(2-oxopropyl)-
- 5-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-
- 5-(2-dimethylaminoethyl)-
- 5-(2-anilinoethyl)-
- 5-cyclopropylmethyl-
- 10 -5-cyclobutylmethyl-
- 5-cyclopentylmethyl-
- 5-cyclohexylmethyl-
- 5-benzyl-
- 5-(2-fluorbenzyl)-
- 15 -5-(2-chlorbenzyl)-
- 5-(2-carboxybenzyl)-
- 5-(2-ethoxycarbonylbenzyl)-
- 5-(2-nitrobenzyl)-
- 5-(2-dimethylaminobenzyl)-
- 20 -5-(2-acetamidobenzyl)-
- 5-(4-methoxybenzyl)-
- 5-(2-thienylmethyl)-
- 5-phenacyl-
- 5-(2-methoxyphenacyl)-
- 25 -5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-.

Beispiel 8

- a) Analog Beispiel 4(a) erhält man aus 2-Butyl-3-(4-(1-ethoxycarbonylmethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H — IP und 2-Brommethyl-benzoesäuremethylester das 2-Butyl-3-(4-(1-ethoxycarbonylmethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonyl-benzyl)-3H — IP.

Analog erhält man die nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(1-ethoxycarbonylmethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H — IPe:

- mit Methyljodid: -5-methyl-
- 35 mit Isopropylbromid: -5-isopropyl-
- mit Butylbromid: -5-butyl-
- mit Trifluormethyljodid: -5-trifluormethyl-
- mit Bromessigsäure: -5-carboxymethyl-
- mit Bromessigsäuremethylester: -5-methoxycarbonylmethyl-
- 40 mit Bromessigsäureethylester: -5-ethoxycarbonylmethyl-
- mit Bromessigsäurephenylester: -5-phenoxy-carbonylmethyl-
- mit Bromacetamid: -5-carbamoylmethyl-
- mit N-Methyl-bromacetamid: -5-(N-methyl-carbamoylmethyl)-
- mit N,N-Dimethyl-chloracetamid: -5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-
- 45 mit N,N-Diethyl-chloracetamid: -5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
- mit Chloracetanilid: -5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(2,6-dimethylanilid): -5-(N-(2,6-dimethyl-phenyl)-carbamoylmethyl)-
- mit N-Methyl-N-phenyl-chlor-acetamid: -5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- mit Bromaceton: -5-(2-oxopropyl)-
- 50 mit 1-Brom-3,3-dimethyl-2-butanon: -5-(2-oxo-3,3-dimethylbutyl)-
- mit 2-Dimethylaminoethylchlorid: -5-(2-dimethylaminoethyl)-
- mit 2-Anilinoethylchlorid: -5-(2-anilinoethyl)-
- mit Cyclopropylmethylbromid: -5-cyclopropylmethyl-
- mit Cyclobutylmethylchlorid: -5-cyclobutylmethyl-
- 55 mit Cyclopentylmethylchlorid: -5-cyclopentylmethyl-
- mit Cyclohexylmethylchlorid: -5-cyclohexylmethyl-
- mit Benzylbromid: -5-benzyl-
- mit 2-Fluorbenzylbromid: -5-(2-fluorbenzyl)-
- mit 2-Chlorbenzylbromid: -5-(2-chlorbenzyl)-
- 60 mit 2-Brommethyl-benzoesäure: -5-(2-carboxybenzyl)-
- mit 2-Brommethyl-benzoesäure-ethylester: -5-(2-ethoxycarbonylbenzyl)-
- mit 2-Nitrobenzylchlorid: -5-(2-nitrobenzyl)-
- mit 2-Dimethylaminobenzylchlorid: -5-(2-dimethylaminobenzyl)-
- mit 2-Acetamidobenzylchlorid: -5-(2-acetamidobenzyl)-
- 65 mit 4-Methoxybenzylchlorid: -5-(4-methoxybenzyl)-
- mit 2-Thienylmethylchlorid: -5-(2-thienylmethyl)-
- mit Phenacylbromid: -5-phenacyl-
- mit 2-Methoxyphenacylchlorid: -5-(2-methoxyphenacyl)-

mit 2-Oxo-2-(2-pyridyl)-ethylchlorid: -5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-.

b) Analog Beispiel 7 (b) erhält man durch Verseifung von 2-Butyl-3-(4-(1-ethoxycarbonylmethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonylbenzyl)-3H—IP das 2-Butyl-3-(4-(1-carboxymethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-carboxybenzyl)-3H—IP.

Analog erhält man durch Verseifung der vorstehend unter (a) angegebenen Ester die nachstehenden 2-Butyl-3-(4-(1-carboxymethyl-4,5-dichlor-2-imidazolyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H—Ipe: 5

-5-methyl-
 -5-isopropyl-
 -5-butyl-
 -5-trifluormethyl- 10
 -5-carboxymethyl-
 -5-methoxycarbonylmethyl-
 -5-ethoxycarbonylmethyl-
 -5-phenoxy carbonylmethyl-
 -5-carbamoylmethyl- 15
 -5-(N-methyl-carbamoylmethyl)-
 -5-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-
 -5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
 -5-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-
 -5-(N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylmethyl)- 20
 -5-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-
 -5-(2-oxopropyl)-
 -5-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-
 -5-(2-dimethylaminoethyl)-
 -5-(2-anilinoethyl)- 25
 -5-cyclopropylmethyl-
 -5-cyclobutylmethyl-
 -5-cyclopentylmethyl-
 -5-cyclohexylmethyl-
 -5-benzyl- 30
 -5-(2-fluorbenzyl)-
 -5-(2-chlorbenzyl)-
 -5-(2-carboxybenzyl)-
 -5-(2-ethoxycarbonylbenzyl)-
 -5-(2-nitrobenzyl)- 35
 -5-(2-dimethylaminobenzyl)-
 -5-(2-acetamidobenzyl)-
 -5-(4-methoxybenzyl)-
 -5-(2-thienylmethyl)-
 -5-phenacyl- 40
 -5-(2-methoxyphenacyl)-
 -5-(2-oxo-2-(2-pyridyl)-ethyl)-.

Beispiel 9

Analog Beispiel 7(b) erhält man durch Verseifung von 2-Butyl-3-(4-(2-(1H—5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonylbenzyl)-3H—IP das 2-Butyl-3-(4-(2-(1H—5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-carboxybenzyl)-3H—IP. 45

Analog erhält man durch Verseifung der entsprechenden in den Beispielen 4—6 angegebenen Methyl- oder Ethylester die dort ebenfalls angegebenen Carbonsäuren. 50

Beispiel 10

Eine Lösung von 1 g 2-Butyl-3-(4-(2-(1H—5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-nitrobenzyl)-3H—IP in 20 ml Methanol wird an 0,3 g 5%iger Pd-Kohle bei 20° und Normaldruck bis zur Aufnahme der berechneten H₂-Menge hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, dampft ein und erhält 2-Butyl-3-(4-(2-(1H—5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-aminobenzyl)-3H—IP. 55

Beispiel 11

Eine Lösung von 1 g 2-Butyl-3-(4-(2-(1H—5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(6-BOC-amino-hexyl)-3H—IP in 20 ml Dichlormethan und 20 ml Trifluoressigsäure wird 1 Std. bei 20° gerührt, eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2-Butyl-3-(4-(2-(1H—5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(6-aminohexyl)-3H—IP. 60

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Wirkstoffe der Formel I oder ihre Salze enthalten. 65

Beispiel A

Tabletten und Dragees

In üblicher Weise werden Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt, die bei Bedarf mit einer üblichen Drageedecke auf Sucrosegrundlage überzogen werden:

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Mikrokristalline Cellulose	278,8 mg
Lactose	110 mg
Maisstärke	11 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Feinteiliges Siliciumdioxid	0,2 mg

Beispiel B

Hartgelatine-Kapseln

Übliche zweiteilige Hartgelatine-Kapseln werden jeweils gefüllt mit

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Lactose	150 mg
Cellulose	50 mg
Magnesiumstearat	6 mg

Beispiel C

Weichgelatine-Kapseln

Übliche Weichgelatine-Kapseln werden mit einem Gemisch aus jeweils 50 mg Wirkstoff und 250 mg Olivenöl gefüllt.

Beispiel D

Ampullen

Eine Lösung von 200 g Wirkstoff in 2 kg 1,2-Propandiol wird mit Wasser auf 10 l aufgefüllt und in Ampullen gefüllt, so daß jede Ampulle 20 mg Wirkstoff enthält.

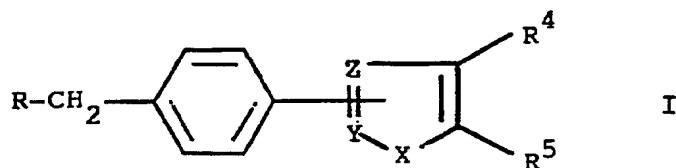
Beispiel E

Wässrige Suspension für orale Application

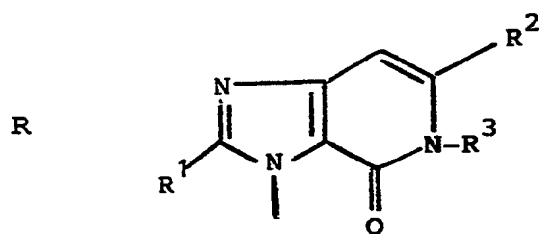
Eine wässrige Suspension des Wirkstoffs wird in üblicher Weise hergestellt. Die Einheitsdosis (5 ml) enthält 100 mg Wirkstoff, 100 mg Na-Carboxymethylcellulose, 5 mg Na-Benzat und 100 mg Sorbit.

Patentansprüche

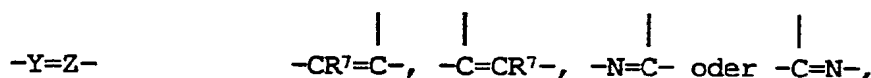
1. Imidazopyridinderivate der Formel I



worin



X O, S oder NR⁶,



R¹ A, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3–7 C-Atomen, OA oder SA,

R² H oder Hal,

R³ H, R⁸ oder –C_nH_{2n}–R⁹,

R⁴ und R⁵ jeweils H, A oder Hal,

R⁶ H oder –C_mH_{2m}–R¹⁰,

R⁷ und R¹⁰ jeweils CN, COOR¹¹ oder 1H–5-Tetrazolyl,

R⁸ Alkyl mit 1–6 C-Atomen, worin auch ein oder mehrere H-Atom(e) durch F ersetzt sein kann (können),

R⁹ COOR¹², CONR¹²R¹³, COA, NR¹²R¹³, Cycloalkyl mit 3–7 C-Atomen, Ar, Het, COAr oder COHet,

R¹¹, R¹² und R¹³ jeweils H, A oder Ar,

A Alkyl mit 1–6 C-Atomen,

Ar eine unsubstituierte oder eine durch R⁸, OH, OR⁸, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁸, NHSO₂R⁸, Hal oder 1H–5-Tetrazolyl mono- oder disubstituierte Phenylgruppe,

Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N–, O- und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann,

Hal W, Cl, Br oder I und

m und n jeweils 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,

sowie ihre Salze.

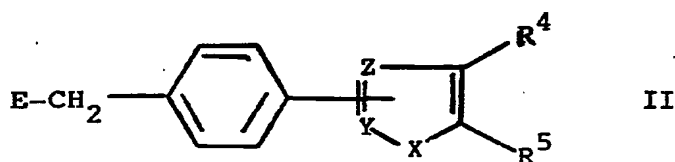
2. a) 2-Butyl-3-(4-(2-cyan-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin;

b) 2-Butyl-3-(4-(2-cyan-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonyl-benzyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin;

c) 2-Butyl-3-(4-(2-(1H–5-tetrazolyl)-3-thienyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-methoxycarbonyl-benzyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin.

3. Verfahren zur Herstellung von Imidazopyridinen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin

E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell angewandelte OH-Gruppe bedeutet und

X, –Y=Z–, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III

H-R III

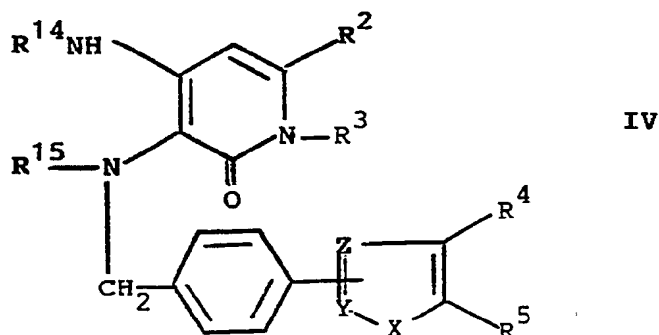
worin

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt

oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin

$R^{14} R^1 - CO$ oder H und

$R^{15} H$ (falls $R^{14} R^1 - CO$ ist) oder $R^1 - CO$ (falls $R^{14} H$ ist)

bedeuten

und

X , $-Y=Z-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,

oder

c) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R , X und/oder $-Y=Z-$ in einen oder mehrere andere Reste R , X und/oder $-Y=Z-$ umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- und Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur Bekämpfung von Krankheiten.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

(19) **FEDERAL REPUBLIC
OF GERMANY**



**GERMAN
PATENT OFFICE**

(12) **Application Laid Open**
(10) **DE 42 30 464 A 1**

(51) Int. Cl.⁵:

C 07 D 403/04

C 07 D 403/14

C 07 D 471/04

C 07 D 487/04

C 07 D 491/056

C 07 D 473/00

C 07 D 473/26

C 07 D 473/40

C 07 D 491/12

A 61 K 31/415

A 61 K 31/44

A 61 K 31/52

(21) File number: P 42 30 464.4
(22) Filing date: September 11, 1992
(43) Date laid open: March 17, 1994

DE 42 30 464 A 1

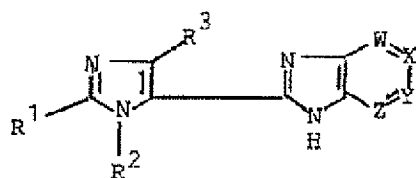
// C07D 521/00 (C07D 403/04, 233:54) C07D 235:04 (C07D 403/14, 233:54) C07D 235:04 (C07D 471/04, 235:00)
(C07D 487/04, 235:00) C07D 237:00, 241:00 (C07D 491/056, 235:00) C07D 317:00, A61K 31/50, 31/495

(71) Applicant:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(72) Inventor:
Mederski, Werner, Dr., 6106 Erzhausen, DE;
Dorsch, Dieter, Dr., 6105 Ober-Ramstadt, DE;
Oßwald, Mathias, Dr., 6144 Zwingenberg, DE;
Schelling, Pierre, Prof. Dr., 6109 Mühlthal, DE;
Beier, Norbert, Dr., 6107 Reinheim, DE; Lues,
Ingeborg, Dr., 6100 Darmstadt, DE; Minck,
Kaus-Otto, Dr., 6105 Ober-Ramstadt, DE

(54) Imidazole derivatives

(57) Novel imidazole derivatives of formula I



I

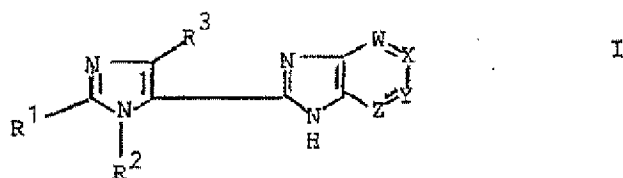
wherein R^1 , R^2 , R^3 and $-W=X=Y=Z-$ have the meaning indicated in patent claim 1, and the salts thereof exhibit angiotensin II-antagonistic characteristics and can be used for the treatment of hypertension, aldosteronism, heart failure and elevated intraocular pressure as well as disorders of the central nervous system.

DE 42 30 464 A 1

The following information was taken from the documents submitted by the applicant
FEDERAL PRESS 01.94 308 081/145 21/58

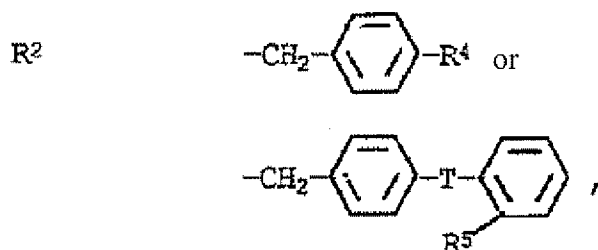
Specification

The invention relates to novel imidazole derivatives of formula I



wherein

$-W=X=Y=Z-$ $-CR^6=CR^7-CR^8=CR^9$, wherein one or two of the groups CR^6 to CR^9 can also be replaced by an N-atom, $-CR^6=CR^7-NR^{10}-CO-$ or $-CO-NR^{10}-CR^8=CR^9-$,
 R^1 refers to A, cycloalkyl with 3-7 C-atoms, OA, SA, alkenyl or alkynyl each with 2-6 C-atoms,



R^3 refers to H, A, Pf or Hal,

R^4 refers to COOR, CN or 1H-5-Tetrazolyl,

R^5 refers to COOR, CN, NO₂, NH₂, NHCOCF₃, NHSO₂CF₃ or 1H-5-Tetrazolyl,

R^6 , R^7 , R^8 and R^9 , independently of each other, refer to H, A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, CN, COA, NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHA₂, NHCO-NH₂, NHCO-NHA, NHCO-N(A)₂, NHCO-NH-cycloalkyl with 3-7 C-atoms in the cycloalkyl group, NHCO-NH-Ar, NHCOOA, NHCOO-alk-Ar, NHCOOAr, NHSO₂A, NH-SO₂Pf, NH-SO₂-Ar, or 1H-5-Tetrazolyl,

R^6 and R^7 (together), R^7 and R^8 (together) or R^8 and R^9 (together) also refer to $-O-CH_2-O-$, R^{10} H, CH₂COOR, CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CON(A)₂, CH₂COA, CH₂COAr, CH₂Ar or CH₂Het,

the R groups, independently of each other, refer to H or A,

T is missing, -NR-CO-, -CO-NR- or -CH=CH-,

A refers to alkyl with 1-6 C-atoms,

Pf refers to perfluoroalkyl with 1-6 C-atoms,

-alk- refers to an alkylene group with 1-4 C-atoms,

Ar refers to an unsubstituted phenyl or naphthyl group or a phenyl or naphthyl group substituted one- or two-fold by A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CN, NO₂, NH₂, NHA and/or N(A)₂,

Het refers to a five- or six-member heteroaromatic group with 1 to 3 N-, O- and/or S-atoms, which can also be condensed with a benzene or pyridine ring, and

Hal refers to F, Cl, Br or I, as well as salts thereof.

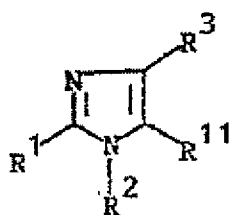
Similar compounds are known from EP-A1-0 253 310.

It was the object of the invention to find novel compounds with valuable characteristics, particularly those which can be used for the manufacture of drugs.

It was discovered that the compounds of formula I and salts thereof possess very valuable pharmacological characteristics with good tolerability. Particularly, they exhibit angiotensin II-antagonistic characteristics and can therefore be used for the treatment of angiotensin II-related hypertension, aldosteronism and heart failure as well as disorders of the central nervous system. These effects can be detected using common in-vitro or in-vivo methods such as those described, for example, in EP-A1-0 468 470, in US Patent 4 880 804 and in WO 91/14367, in addition to A.T. Chiu et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867-874 (1989), and P.C. Wong et al., *ibid.* 252, 719-725 (1990; in vivo, in rats).

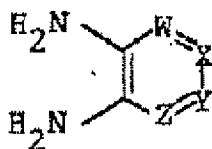
The compounds of formula I can be used as pharmaceutical agents in human and veterinary medicine, particularly for the prophylaxis and/or therapy of cardiac, circulatory and vascular diseases, especially of hypertension and hyperplasia of the blood vessels and of the heart, angina pectoris, heart attacks, strokes, restenoses after angioplasty or bypass operations, arterial sclerosis, elevated intraocular pressure, glaucoma, macular degeneration, hyperuricemia, kidney function disorders, e.g. kidney failure, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, psoriasis, disorders mediated by angiotensin II in female reproductive organs, perception disorders, e.g. dementia, amnesia, memory disorders, conditions of anxiety, depression and/or epilepsy.

The object of the invention are the compounds of formula I, salts thereof as well as a method for the preparation of said compounds and salts thereof, characterized in that one converts a compound of formula II,



II

wherein R^{11} refers to COOH or CHO and R^1 , R^2 and R^3 have the indicated meaning, or one of its reactive derivatives with a compound of formula III,



III

wherein $-W=X=Y=Z-$ has the indicated meaning, with work being performed in the presence of an oxidizing agent in the case $R^{11} = \text{CHO}$, or that a compound of formula I is released from one of its functional derivatives through treatment with a solvolyzing or hydrogenolyzing agent, and/or that, in a compound of formula I, one converts one or more groups R^2 and/or R^3 and/or

$-W=X-Y=Z-$ into one or more other groups R^2 and/or R^3 and/or $-W=X-Y=Z-$ and/or a base or acid of formula I into one of its salts.

In detail, the imidazole derivatives of formula I comprise the following compounds:

Ia 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-benzimidazole
 $(-W=X-Y=Z- = -CR^6=CR^7-CR^8=CR^9-)$;
 Ib 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine
 $(-W=X-Y=Z- = -N=CR^7-CR^8=CR^9-)$;
 Ic 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine
 $(-W=X-Y=Z- = -CR^6=CR^7-CR^8=N-)$;
 Id 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine
 $(-W=X-Y=Z- = -CR^6=N-CR^8=CR^9-)$;
 Ie 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine
 $(-W=X-Y=Z- = -CR^6=CR^7-N=CR^9-)$;
 If 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridazine
 $(-W=X-Y=Z- = -N=N-CR^8=CR^9-)$;
 Ig 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridazine
 $(-W=X-Y=Z- = -CR^6=CR^7-N=N-)$;;
 Ih 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-imidazo[4,5-d]pyridazine
 $(-W=X-Y=Z- = -CR^6=N=N=CR^9-)$;
 Ii 8-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-9H-purine
 $(-W=X-Y=Z- = -N=CR^7-N=CR^9-)$;
 Ij 8-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-7H-purine
 $(-W=X-Y=Z- = -CR^6=N-CR^8=N-)$;
 Ik 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-imidazo[4,5-b]pyrazine
 $(-W=X-Y=Z- = -N=CR^7-CR^8=N-)$;
 Il 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridine
 $(-W=X-Y=Z- = CR^6=CR^7-NR^{10}-CO-)$;
 Im 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-4,5-dihydro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridine
 $(-W=X-Y=Z- = -CO-NR^{10}-CR^8=CR^9-)$.

Here, the respectively tautomeric compounds of formulas Ib and Ic ("imidazo[4,5-b]-pyridine") and those of formulas Id and Ie ("imidazo[4,5-c]pyridine") and those of formulas If and Ig ("imidazo[4,5-c]pyridazine") and those of formulas Ii and Ij ("purine") and those of formulas Il and Im cannot be constitutionally differentiated from each other. The compounds of formula Il and Im can, if $R^{10} = H$, also be present in the form of the tautomeric lactimes $(-W=X-Y=Z- = -CR^6=CR^7-N=C(OH)-$ or $-C(OH)=N-CR^8=CR^9-)$.

In the foregoing and in the following, the groups or parameters $-W=X-Y=Z-$, R^1 to R^{11} , R, T, A, Pf, Ar, Het and Hal have the meanings indicated in formulas I to III unless explicitly indicated otherwise.

In the foregoing formulas, A refers particularly to alkyl with 1-6, preferably 1, 2, 3, or 4 C-atoms, preferably methyl, moreover ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl or tert.-butyl, moreover also pentyl, 1-, 2- or 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- or 2,2-dimethyl propyl, 1-

ethylpropyl, hexyl, 1-, 2-, 3- or 4-methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1- or 2-ethylbutyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- or 1,2,2-trimethylpropyl.

Accordingly, the R groups are preferably H or alkyl with 1, 2, 3 or 4 C-atoms, particularly methyl or ethyl, the group OA is preferably methoxy, moreover ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec.-butoxy or tert.-butoxy, the group SA is preferably methylthio, moreover ethylthio. The group COOR is preferably COOH, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl, moreover propyloxycarbonyl, isopropyloxycarbonyl, butyloxycarbonyl, isobutyloxycarbonyl. The group CONHA is preferably N-methylcarbamoyl or N-ethylcarbamoyl. The group CON(A)₂ is preferably N,N-dimethylcarbamoyl or N,N-diethylcarbamoyl. The group COA is preferably acetyl or propionyl. The group NHA is preferably methylamino or ethylamino. The group N(A)₂ is preferably dimethyl amino or diethyl amino. The group NH-CO-NHA is preferably N'-methyl-ureido or N'-ethyl-ureido. The group NH-CO-N(A)₂ is preferably N',N'-dimethyl-ureido or N',N'-diethyl-ureido. The group NH-COOA is preferably methoxycarbonyl amino or ethoxycarbonyl amino. The group NHSO₂A is preferably methylsulfonyl amino or ethylsulfonyl amino. The group CH₂COOR is preferably carboxymethyl, methoxycarbonylmethyl or ethoxycarbonylmethyl. The group CH₂CONHA is preferably N-methyl-carbamoylmethyl or N-ethylcarbamoylmethyl. The group CH₂CON(A)₂ is preferably N,N-dimethyl-carbamoylmethyl or N,N-diethylcarbamoylmethyl. The group CH₂COA is preferably 2-oxopropyl or 2-oxobutyl.

Cycloalkyl preferably refers to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, but also 1-, 2-, 3- or 4-methylcyclohexyl, for example.

Accordingly, the group NH-CO-NH-cycloalkyl is preferably N'-cyclopropyl-ureido, N'-cyclobutyl-ureido, N'-cyclopentylureido, N'-cyclohexyl-ureido or N'-cycloheptyl-ureido.

Alkenyl preferably refers to vinyl, 1- or 2-propene-1-yl, 1-propene-2-yl, 1-, 2- or 3-buten-1-yl, 1-, 2- or 3-buten-2-yl.

Alkynyl preferably refers to ethynyl, 1- or 2-propyne-1-yl, 1-, 2- or 3-butyne-1-yl.

Pf preferably refers to trifluoromethyl, moreover pentafluorethyl.

Accordingly, the group NH-SO₂Pf preferably refers to trifluoromethylsulfonyl amino.

The group -alk- preferably refers to -CH₂- or -CH₂CH₂-, also preferably -(CH₂)₃- or -(CH₂)₄-, furthermore also -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-.

Hal preferably refers to F, Cl or Br, but also J.

The group Ar is preferably an unsubstituted phenyl group, also preferably a phenyl group monosubstituted in p-position or in o- or m-position as well. Preferred substituents are OA, COOH, COOA and NO₂. Accordingly, Ar is preferably phenyl, o-, m- or (particularly) p-methoxyphenyl, o-, m- or (particularly) p-carboxyphenyl, o-, m- or (particularly) p-

methoxycarbonylphenyl, o-, in- or (particularly) p-ethoxycarbonylphenyl, o-, m- or (particularly) p-nitrophenyl, also preferably o-, m- or (particularly) p-aminophenyl, o-, m- or (particularly) p-dimethylaminophenyl, o-, m- or (particularly) p-diethylaminophenyl, o-, m- or p-tolyl, o-, m- or p-trifluoromethylphenyl, o-, m- or p-hydroxyphenyl, o-, m- or p-fluorophenyl, o-, m- or p-chlorophenyl, o-, m- or p-bromophenyl, o-, m- or p-iodine phenyl, o-, m- or p-cyanophenyl, o-, m- or p-methylaminophenyl, but also e.g. 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dimethoxyphenyl, 1- or 2-naphthyl.

Accordingly, the group NHAr is preferably anilino, the group NH-CO-NHAr is preferably N'-phenyl-ureido, the group NH-COO-alk-Ar is preferably benzyloxycarbonyl amino, the group NH-COOAr is preferably phenoxycarbonyl amino, the group NH-SO₂-Ar is preferably phenoxysulfonyl amino, the group CH₂Ar is preferably benzyl.

Het is preferably 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, also preferably 1,2,3-triazol-1-, -4- or -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- or -5-yl, 1,2,3-oxadiazol-4- or -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- or -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- or -5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3- or -5-yl, 2,1,5-thiadiazol-3- or -4-yl, 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- or 7-benz-2-1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isochinolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-chinazolinyl, 1H-1-, -2-, -5-, -6- or -7-imidazo[4,5-b]pyridyl, 3H-2-, -3-, -5-, -6- or -7-imidazo[4,5-b]pyridyl, 1H-1-, -2-, -4-, -6- or -7-imidazo[4,5-c]pyridyl, 3H-2-, -3-, -4-, -6- or -7-imidazo[4,5-c]pyridyl.

Included in the term "Het" are also the homologous groups in which the heteroaromatic ring is substituted by one or more, preferably 1 or 2, A-groups, preferably methyl- and/or ethyl groups, e.g. 3-, 4- or 5-methyl-2-furyl, 2-, 4- or 5-methyl-3-furyl, 2,4-dimethyl-3-furyl, 3-, 4- or 5-methyl-2-thienyl, 3-methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 2-, 4- or 5-methyl-3-thienyl, 2- or 3-methyl-1-pyrrolyl, 1-, 3-, 4- or 5-methyl-2-pyrrolyl, 3, 5-dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 2-, 4- or 5-methyl-1-imidazolyl, 4-methyl-5-pyrazolyl, 4- or 5-methyl-3-isoxazolyl, 3- or 5-methyl-4-isoxazolyl, 3- or 4-methyl-5-isoxazolyl, 3, 4-dimethyl-5-isoxazolyl, 4- or 5-methyl-2-thiazolyl, 4- or 5-ethyl-2-thiazolyl, 2- or 5-methyl-4-thiazolyl, 2- or 4-methyl-5-thiazolyl, 2,4-dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- or 6-methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-methyl-3-pyridyl, 2- or 3-methyl-4-pyridyl, 4-methyl-2-pyrimidinyl, 4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl, 2-, 5- or 6-methyl-4-pyrimidinyl, 2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-methyl-2-benzofuryl, 2-ethyl-3-benzofuryl, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-methyl-2-benzothienyl, 3-ethyl-2-benzothienyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-methyl-3-indolyl, 1-methyl-5- or 6-benzimidazolyl, 1-ethyl-5- or 6-benzimidazolyl.

The group T is preferably missing; moreover, T is preferably -NH-CO-, -N(CH₃)-CO-, -CO-NH-, -CO-N(CH₃)- or -CH=CH-.

The group R¹ is preferably A, particularly butyl, also preferably propyl, pentyl or hexyl.

The group R^2 is preferably 2'-cyan-biphenyl-4-methyl, 2'-carboxy-biphenyl-4-methyl or 2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl.

The group R^3 is preferably Hal, particularly Cl.

The group R^4 is preferably COOH, also preferably COOCH₃, COOC₂H₅, CN or 1H-5-Tetrazolyl.

The group R^5 is preferably CN or 1H-5-Tetrazolyl, also preferably COOH, COOCH₃ or COOC₂H₅.

The groups R^6 , R^7 , R^8 and R^9 preferably each refer to H. In the event that they do not all refer to H, preferably only one or two of these groups is different from H and then preferably refer to A (preferably methyl or ethyl), CF₃, Hal (preferably F or Cl), OH, OA (preferably methoxy or ethoxy), COOR (preferably COOH, COOCH₃ or COOC₂H₅), NO₂, NH₂, N(A)₂ (preferably dimethyl amino) or NH-CO-NH₂.

The group R^{10} is preferably H, CH₂COOR (preferably CH₂COOH, CH₂COOCH₃ or CH₂COOC₂H₅), CH₂CON(A)₂ (preferably CH₂CON(CH₃)₂), CH₂COA (preferably CH₂CO-tert.-butyl), CH₂Ar (preferably benzyl) or CH₂Het (preferably CH₂-2-thienyl).

The compounds of formula I may possess one or more chiral centers and therefore occur in various optically active or optically inactive forms. Formula I comprises all of these forms.

Accordingly, those compounds of formula I and Ia to Im are particularly the object of the invention in which at least one of the named groups has one of the preferred meanings indicated in the foregoing. Several preferred groups of compounds can be expressed by the following partial formulas In to Id, which correspond to formulas I and Ia to Im and in which the groups (not further identified) which have the meanings indicated in these formulas but in which in In and Ian to Imn, R^1 refers to A; in Io and Iao to Imo, R^2 refers to 2'-cyan-biphenyl-4-methyl or 2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl; in Ip and Iap to Imp, R^1 refers to A and R^2 refers to 2'-cyan-biphenyl-4-methyl or 2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl.

Moreover, compounds of the formulas Iq, Iaq to Ipq, Ianq to Imnq, Iaoq to Imoq, Iapq to Impq which correspond to the aforementioned formulas but in which R^3 additionally refers to Cl are preferred.

Particularly, compounds of all formulas mentioned in the foregoing are preferred in which, in addition, one or two of the groups R^6 , R^7 , R^8 or R^9 , independently of each other, refer to H, A, CF₃, Hal, OH, OA, COOR, NO₂, NH₂, N(A)₂ or NH-CO-NH₂, with the remainder of these groups referring to H.

What is more, the compounds of formula I as well as the basic materials for the manufacture thereof are manufactured using inherently known methods as described in the literature (e.g., in the standard works such as Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* [Methods of

Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; but particularly in EP-A2-0 468 470 and in US Patent 4 880 804), namely under reaction conditions which are known and suitable for the named conversion. It is also possible to use variations which are inherently known but not mentioned here.

The basic materials can, if desired, also be formed in situ, so that they are not isolated from the reaction mixture, but immediately converted further into the compounds of formula I.

The compounds of formula I can preferably be obtained by converting compounds of formula II with compounds of formula III.

In the compounds of formula II, R^{11} preferably refers to CHO.

The conversion of II with III is expediently performed in the presence of an inert solvent, e.g. an amide such as dimethyl formamide (DMF), dimethyl acetamide or phosphoric acid hexamethyl triamide or a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or a nitrohydrocarbon such as nitrobenzene, at temperatures between about 0 and 200°, preferably 80 and 160°.

If aldehydes of formula II ($R^{11} = \text{CHO}$) are used, then it is expedient to work in the presence of an oxidizing agent such as sodium sulfite. Nitrobenzene can serve simultaneously as a solvent and an oxidizing agent.

The basic materials of formulas II and III are either known or can be produced from known precursors in an inherently known manner. For instance, compounds of formula II are accessible by means of reaction of compounds which otherwise correspond to formula II but have an H-atom instead of R^2 , with halogenides of the formulas $R^2\text{-Cl}$ or $R^2\text{-Br}$.

Moreover, a compound of formula I can be released through solvolysis (e.g. hydrolysis) or hydrogenolysis from one of its functional derivatives.

For instance, primary or secondary amines of formula I in which R^6 , R^7 , R^8 and/or R^9 refer to NH_2 , NHA or $\text{NHA}r$ can be released from protected derivatives corresponding to formula I but in which NHQ- , NAQ or NQAr groups stand in place of these groups (Q = amino-protecting group such as tert.-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl) through hydrolysis, e.g. with hydrochloric acid or trifluoroacetic acid or through hydrogenolysis, e.g. on Pd coal at pressures between 1 and 200 bar and at temperatures between 0 and 100° in an inert solvent. Moreover, carboxylic acids of formula I in which R^4 , R^6 , R^7 , R^8 and/or R^9 refer to COOH can be obtained through the hydrogenolysis of appropriate benzyl esters.

Moreover, it is possible to manufacture a compound according to one of the indicated methods which corresponds to formula I but which contains a functionally modified 1H- (or 2H)-5-tetrazolyl group (protected by a protecting group) in place of a 5-tetrazolyl group in the 1-position and split this protecting group off at the conclusion. Suitable examples of protecting groups are triphenylmethyl, which can be split off with HCl or formic acid in an inert solvent or solvent mixture, e.g. ether/dichloromethane/methanol; 2-cyanethyl, which can be split off with

NaOH in water/THF; p-nitrobenzyl, which can be split off with H₂/Raney nickel in ethanol (cf. EP-A2-0 291 969).

The basic substances for the solvolysis or hydrogenolysis can be prepared using inherently known methods, e.g. analogously to the preparation of I from II and III, with appropriate functionally modified basic substances being used.

It is further possible to convert a compound of formula I into another compound of formula I by converting one or more of the groups R² and/or R³ and/or -W=X-Y-Z- into other groups R² and/or R³ and/or -W=X-Y-Z-, for example by reducing nitro groups (for example through hydration on Raney nickel or Pd coal in an inert solvent such as methanol or ethanol) to amino groups and/or functionally modifying free amino and/or hydroxy groups through solvolysis or hydrogenolysis and/or releasing functionally modified amino and/or hydroxy groups and/or releasing functionally modified amino and/or hydroxy groups through solvolysis or hydrogenolysis and/or replacing halogen atoms (e.g. through hydrolysis with hydrochloric acid) with OH groups or (e.g. through reaction with copper(I)cyanide) with CN groups and/or hydrolyzing nitrile groups to COOH groups or to CONH₂ groups or converting with derivatives of hydrozoic acid, e.g. sodium azide in N-methyl pyrrolidone or trimethyltin azide in toluene, to tetrazolyl groups.

For instance, free amino groups can be acylated in the usual manner with an acid chloride or anhydride or free hydroxy and/or NH groups can be alkylated with an unsubstituted or substituted alkyl halogenide or with aldehydes such as formaldehyde in the presence of a reduction agent such as NaBH₄ or formic acid, expediently in an inert solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran (THF) and/or in the presence of a base such as triethylamine or pyridine at temperatures between -60 and +30°.

As desired, a functionally modified amino and/or hydroxy group can be released in a compound of formula I through solvolysis or hydrogenolysis using common methods. For instance, a compound of formula I which contains a COOA group can be converted into the corresponding compound of formula I which contains a COOH group instead. Ester groups can be saponified, for example, with NaOH or KOH in methanol, water, water-THF or water-dioxane at temperatures between 0 and 100°.

In a similar manner, a halogen atom, particularly Cl, can be replaced hydrolytically, e.g. with aqueous HCl solution at temperatures between 20° and boiling temperature, by an OH group. If the halogen atom is in the vicinity of a ring N-atom (e.g. I, -W=X-Y-Z- = -CH=CH-N=CCl-), then the product is generally obtained in the tautomeric lactam form (I, -W=X-Y-Z- = -CH=CH-NH-CO-).

Conversion of nitriles of formula I (R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and/or R⁹ = CN) with derivatives of hydrozoic acid leads to tetrazoles of formula I (R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and/or R⁹ = 1H-5-tetrazolyl). Preferably, trialkyltin azides such as trimethyltin azide are used in an inert solvent, e.g. an aromatic hydrocarbon such as toluene at temperatures between 20 and 150°, preferably between 80 and 140°, or sodium azide in N-methyl pyrrolidone at temperatures between about 100 and

200°. Subsequently, the trialkyltin group is split off, either through treatment with hydrochloric acid, e.g. in dioxane, or with alkali, e.g. in ethanol/water, or with formic acid, e.g. in methanol, or through chromatography in a silica gel column, e.g. with ethyl acetate/methanol.

A base of formula I can be converted into the respective acid addition salt, for example through conversion of equivalent quantities of the base and the acid in an inert solvent, e.g. ethanol, and subsequent evaporation. Worthy of consideration for this conversion are particularly acids which produce physiologically safe salts. Accordingly, inorganic acids can be used, e.g. sulfuric acid, nitric acid, hydrohalic acids such as hydrochloric acid or hydrobromic acid, phosphoric acids such as orthophosphoric acid, sulfamic acid, as well as organic acids, particularly aliphatic, alicyclic, araliphatic, aromatic or heterocyclic mono- or polybasic carboxylic, sulfonic or sulfuric acids, e.g. formic acid, acetic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, citric acid, gluconic acid, ascorbic acid, nicotinic acid, isonicotinic acid, methane or ethane sulfonic acid, ethane disulfonic acid, 2-hydroxyethane sulfonic acid, benzene sulfonic acid, p-toluene sulfonic acid, naphthalene mono- and disulfonic acids, lauryl sulfuric acid. Salts with physiologically safe acids, e.g. picrates, can be used for the isolation and/or clean-up of the compounds of formula I.

On the other hand, compounds of formula I which contain COOH or tetrazolyl groups can be converted with bases (e.g. sodium or potassium hydroxide or carbonate) into the corresponding metal, particularly alkali metal or alkaline earth metals, or into the corresponding ammonium salts. The potassium salts are especially preferred.

The novel compounds of formula I and their physiologically safe salts can be used for the manufacture of pharmaceutical preparations by combining them with at least one vehicle or adjuvant and, if desired, with one or more other agents to create a suitable dosage form. The thus-obtained preparations can be used as drugs in human or veterinary medicine. Worthy of consideration as vehicles are organic or inorganic substances which are suited to enteral (e.g. oral or rectal) or parenteral application or for application in the form of an inhaled spray and do not react with the novel compounds, for example water, plant oils, benzyl alcohols, polyethylene glycols, glycerin triacetate and other fatty acid glycerides, gelatins, soy lecithin, carbohydrates such as lactose or starch, magnesium stearate, talc, cellulose. Tablets, dragées, capsules, syrups, juices or drops are used particularly for oral application; of particular interest are sustained-release tablets and capsules with gastric acid-resistant coatings or capsule shells. Suppositories are used for rectal application, solutions, preferably oily or aqueous solutions as well as suspensions, emulsions or implants are used for parenteral application. Sprays which contain the agent either in dissolved or suspended form in a carrier gas or carrier gas mixture (e.g. hydrocarbons such as propane or butane or fluorohydrocarbons such as heptafluoropropane) can be used for application as an inhaled spray. Expediently, the agent is used here in a micronized form, with one or more additional physiologically tolerable solvents being optionally present, e.g. ethanol. Solutions for inhalation can be administered with the aid of common inhalers. The novel compounds can also be used in lyophilized form and the obtained lyophilizates can be used for the manufacture of injection preparations. The cited preparations can be sterilized and/or can contain adjuvants such as preservatives, stabilizing agents and/or wetting agents, emulsifying

agents, salts to influence osmotic pressure, buffers, coloring and/or flavoring agents. If desired, they can also contain one or more other agents, e.g. one or more vitamins, diuretic agents, antiphlogistic agents.

The substances according to the invention are generally administered analogously to other known, commercially available preparations, particularly analogously to the compounds described in US Patent 4 880 804, preferably in doses between about 1 mg and 1 g, particularly between 50 and 500 mg per dose unit.

The daily dose preferably lies between about 0.1 and 100 mg/kg, particularly 1 and 50 mg/kg body weight. The special dose for each particular patient depends, however, on a wide range of factors, for example on the efficacy of the special compound used, on age, body weight, general state of health, sex, nutrition, on the time and mode of administration, the speed of elimination, drug combination and severity of the respective illness for which the treatment is used. Oral application is preferred.

In the foregoing and in the following, all temperatures are indicated in °C. In the following examples, "usual reprocessing" means that water is added if necessary and, depending on the constitution of the final product, the pH is set to values between 2 and 10 if necessary, extraction is performed with ethyl acetate or dichloromethane, separation is performed, the organic phase is dried over sodium sulfate, this is evaporated and purified by means of chromatography on silica gel and/or through crystallization.

Example 1

A mixture of 0.67 g sodium disulfite, 0.98 g 1-(2'-cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-formyl-imidazole (IIa; F. 102°; can be obtained through oxidation of the corresponding alcohol (EP 0253310, Example 89) with MnO₂) and 45 ml DMF is heated while stirring to 70° and held at 70° for 10 min. 0.32 g 1,2-phenylenediamine is added, boiling is performed for 2.5 h, followed by cooling, lacing with water, filtering of the obtained precipitate, washing again with water, drying, purification by means of chromatography (silica gel; ethyl acetate-hexane 1 : 1), thus obtaining 2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazol, F. 157°; Rf 0.33 (ethyl acetate/hexane 1 : 1).

Analogously, from IIa, through conversion with

- 3-chloro-1,2-phenylene diamine
- 4-chloro-1,2-phenylenediamine
- 3-chloro-4-ethoxy-1,2-phenylenediamine
- 3-methyl-1,2-phenylenediamine
- 4-methyl-1,2-phenylenediamine
- 4,5-dimethyl-1,2-phenylenediamine
- 4-tert.-butyl-1,2-phenylenediamine
- 3-nitro-1,2-phenylenediamine
- 4-nitro-1,2-phenylenediamine
- 3-methoxycarbonyl-1,2-phenylenediamine
- 4-methoxycarbonyl-1,2-phenylenediamine

3-ethoxycarbonyl-1,2-phenylenediamine
 4-ethoxycarbonyl-1,2-phenylenediamine
 3-hydroxy-1,2-phenylenediamine
 4-hydroxy-1,2-phenylenediamine
 3-methoxy-1,2-phenylenediamine
 4-methoxy-1,2-phenylenediamine
 3-ethoxy-1,2-phenylenediamine
 4-ethoxy-1,2-phenylenediamine
 3,4-methylenedioxy-1,2-phenylenediamine
 4,5-methylenedioxy-1,2-phenylenediamine
 3-trifluoromethyl-1,2-phenylenediamine
 4-trifluoromethyl-1,2-phenylenediamine
 1,2,3-triaminobenzene 1,2,4-triaminobenzene
 3-dimethyl amino-1,2-phenylenediamine
 4-dimethyl amino-1,2-phenylenediamine
 one obtains the following 2-[1-(2'-cyan-biphenyl)-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazoles:
 4-chloro-
 5-chloro-
 4-chloro-5-ethoxy-
 4-methyl-
 5-methyl-
 5,6-dimethyl-, F. 185°
 5-tert.-butyl- 4-nitro-, F. 186°
 5-nitro-, oil, Rf 0.24 (hexane/ethyl acetate 6 : 4)
 4-methoxycarbonyl-
 5-methoxycarbonyl-, F. 105°
 4-ethoxycarbonyl-
 5-ethoxycarbonyl-
 4-hydroxy-
 5-hydroxy-
 4-methoxy-
 5-methoxy-
 4-ethoxy-
 5-ethoxy-
 4,5-methylenedioxy-
 5,6-methylenedioxy-
 4-trifluoromethyl-
 5-trifluoromethyl-
 4-amino-
 5-amino-
 4-dimethyl amino-
 5-dimethyl amino-.

Example 2

A mixture of 0.3 g IIa, 0.14 g 2-chloro-3,4-diaminopyridine and 10 ml nitrobenzene is stirred for 2 days at 140°. This is followed by evaporation, chromatographing of the residue (ethyl acetate), and one obtains 2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-chloro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine, F. 102°.

Analogously, from IIa through conversion with

2,3-diamino pyridine

2,3-diamino-6-methoxy-pyridine

3,4-diamino pyridine

3,4-diamino-5-chloro-pyridazine

2,3-diamino-pyrazine

2,3-diamino-5,6-dimethyl-pyrazine

4,5-diamino-6-hydroxy-pyrimidine

4,5,6-Triamino-pyrimidine

4,5-diamino-pyrimidine

4,5-diamino-6-chloro-pyrimidine

2-chloro-4,5-diamino-pyrimidine

2,4,5-triamino-pyrimidine

2-dimethyl amino-4,5-diamino-pyrimidine

4-dimethyl amino-5,6-diamino-pyrimidine

one obtains the following compounds:

2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridine

2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-7-chloro-1H-imidazo[4,5-c]pyridazin

2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyrazine

2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazine

8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-hydroxy-9H-purine

8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-amino-9H-purine

8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-9H-purine

8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-chloro-9H-purine

8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-2-chloro-9H-purine

8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-2-amino-9H-purine

8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-2-dimethyl amino-9H-purine

8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-dimethylamino-9H-purine.

Example 3

A mixture of 0.01 mol 1-[2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-2-butyl-4-chloro-imidazol-5-carboxylic acid (cf. EP 0 253 310, Example 252) and 0.01 mol 1,2-phenylenediamine is added

gradually while stirring to 50 ml POCl_3 . Boil for 4 h, evaporate, reprocess as usual, thus obtaining 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazol, F. 240° .

The same compound can be obtained from 1-[2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-2-butyl-4-chloro-5-formyl-imidazol (cf. EP 0 253 310, Example 132) and 1,2-phenylenediamine analogously to Example 1.

Example 4

A solution of 7.51 g 2-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazol [which can be obtained through reaction of 2-butyl-4-chlorimidazol with 4-bromomethyl-2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazolyl)-biphenyl to 2-butyl-4-chloro-1-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl-imidazol and conversion with 1,2-phenylenediamine analogously to Example 1] in 30 ml dichloromethane and 30 ml methanol is laced with 20 ml of a solution of HCl in ether and stirred for 3 h at 20° . This is evaporated and reprocessed as, thus obtaining, after chromatographic separation of the triphenylcarbinol formed, 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazol; F. 240° .

Example 5

A mixture of 0.37 g 2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazol, 0.82 g trimethyltin azide and 20 ml toluene is boiled for 56 h. Evaporation is performed, the residue is taken up in 50 ml methanolic HCl solution, this is stirred for 10 min at 20° , evaporation is performed, this is dissolved again (for drying) in toluene, evaporation is performed and the obtained 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazol is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methane 9 : 1); Rf 0.80; F. 240° .

Analogously, from the corresponding 2-[1-(2'-cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazoles, one obtains the following 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazols:

4-chloro-
5-chloro-
4-chloro-5-ethoxy-
4-methyl-
5-methyl-
5,6-dimethyl-, F. 232°
5-tert.-butyl-
4-nitro-, F. 142°
5-nitro-, F. 275°
4-methoxycarbonyl-
5-methoxycarbonyl-, F. 171°
4-hydroxy-
5-hydroxy-

4-methoxy-
 5-methoxy-
 4-ethoxy-
 5-ethoxy-
 4,5-methylenedioxy-
 5,6-methylenedioxy-
 4-trifluoromethyl-
 5-trifluoromethyl-
 4-amino-
 5-amino-
 4-dimethyl amino-
 5-dimethyl amino-.

Analogously, one obtains from the corresponding [1-(2'-cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl] compounds (cf. Example 2) the following compounds:

2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine
 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridine
 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridine
 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-chloro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine, F.₂ > 300° (decomposition), R_f 0.06 (ethyl acetate/methanol 9 : 1)
 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-7-chloro-1H-imidazo[4,5-c]pyridazine
 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-1H-imidazol[4,5-b]pyrazine
 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazine
 8-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-hydroxy-9H-purine
 8-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-amino-9H-purine
 8-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-9H-purine
 8-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-chloro-9H-purine
 8-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-2-chloro-9H-purine
 8-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-2-amino-9H-purine
 8-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-2-dimethylamino-9H-purine
 8-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-dimethylamino-9H-purine.

Example 6

A solution of 1 g 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5-nitro-benzimidazol in 30 ml ethanol hydrated on 1 g Raney-Ni until absorption of the calculated quantity at 200 and 1 bar. Filtration and evaporation are performed and reprocessing is performed as usual, thus obtaining 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5-amino-benzimidazol.

Analogously, one obtains 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-amino-benzimidazol from the 4-nitro-isomers.

Example 7

A solution of 2.82 g trifluoromethane sulfonic acid anhydride in 10 ml dichloromethane is added dropwise to a solution of 4.96 g 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5-amino-benzimidazol and 1.01 g triethylamine in 50 ml dichloromethane at -50 to -60°. This is allowed to heat up to 20°, poured into diluted acetic acid and, after the usual reprocessing, one obtains 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5-trifluoromethylsulfonyl amino-benzimidazol.

Example 8

A solution of 4.83 g 2-amino-8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-9H-purine and 1.15 g trimethylsilylisocyanate in 40 ml THF is stirred for 1 h at 20°. The solution is concentrated and reprocessed as usual and one obtains 2-ureido-8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-9H-purine.

Example 9

A solution of 1 g 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5-methoxycarbonylbenzimidazol, 20 ml 0.1 N aqueous NaOH solution and 35 ml THF is allowed to stand for 48 h at 20°. The THF is evaporated off, acidification is performed with HCl and, after the usual reprocessing, one obtains 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazol-5-carboxylic acid.

Analogously, one obtains 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazol-4-carboxylic acid from 4-methoxycarbonyl-isomers.

Example 10

A mixture of 1 g 2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-chloro-3H-imidazo [4,5-c]pyridine and 30 ml 15% aqueous HCl is boiled for 4 h, evaporated, reprocessed as usual and one obtains 2-[1-(2'-cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridine, F. 156°. The compound is present in the cited lactam structure and not in the tautomeric lactim structure (-4-hydroxy-3H-imidazo[4,5-c]-pyridine).

Example 11

A solution of 0.01 mol 2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridine in 40 ml DMF is laced while stirring at 20° with 0.011 mol K-tert.-butylate. After 45 min stirring, a solution of 0.01 mol 2-thienylmethyl chloride is added dropwise to 25 ml DMF. Stirring is performed for another 16 h at 20°, reprocessing is performed as usual, and one obtains 2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-thienylmethyl)-2H-imidazo[4,5-c]pyridine.

One obtains the following 2-[1-(2'-cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-R¹⁰-3H-imidazo[4,5-c]pyridines analogously:

with bromoacetic acid ester:	-5-ethoxycarbonylmethyl-
with bromoacetamide:	-5-carbamoylmethyl-
with N-Methyl-bromoacetamide:	-5-N-methyl-carbamoylmethyl-
with N,N-dimethyl-bromoacetamide:	-5-N,N-dimethyl-carbamoylmethyl-
with bromo- or chloroacetone:	-5-(2-oxopropyl)-
with 1-bromo-2-butanone:	-5-(2-oxobutyl)-
with 1-bromo-3,3-dimethyl-2-butanone:	-5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-
with phenacyl chloride or -bromide:	-5-phenacyl-
with benzyl bromide:	-5-benzyl-
with 2-furylmethyl chloride:	-5-(2-furylmethyl)-
with 5-isoxazolyl-methyl bromide:	-5-(5-isoxazolylmethyl)-.

Example 12

Analogously to Example 5, one obtains from the 2-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-R¹⁰-3H-imidazo[4,5-c]pyridines cited in Example 11 the following 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-R¹⁰-3H-imidazo[4,5-c]pyridines:

5-(2-thienylmethyl)-
 5-ethoxycarbonylmethyl-
 5-carbamoylmethyl-
 5-N-methyl-carbamoylmethyl-
 5-N,N-dimethyl-carbamoylmethyl-
 5-(2-oxopropyl)-
 5-(2-oxobutyl)-
 5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-
 5-phenacyl-
 5-benzyl-
 5-(2-furylmethyl)-
 5-(5-isoxazolylmethyl)-.

The following examples relate to pharmaceutical preparations which contain the agents of formula I or salts thereof.

Example A: Tablets and dragées

The the usual manner, tablets having the following composition are pressed and coated as needed with a common sucros-based dragée coating:

Agent of formula I	100 mg
Microcrystalline cellulose	278.8 mg
Lactose	110 mg
Corn starch	11 mg
Magnesium stearate	5 mg
Fine silicon dioxide	0.2 mg

Example B: Hard gelatin capsules

Common two-part hard gelatin capsules are each filled with

Agent of formula I	100 mg
Lactose	150 mg
Cellulose	50 mg
Magnesium stearate	6 mg

Example C: Soft gelatin capsules

Common soft gelatin capsules are each filled with a mixture of 50 mg agent and 250 mg olive oil.

Example D: Ampoules

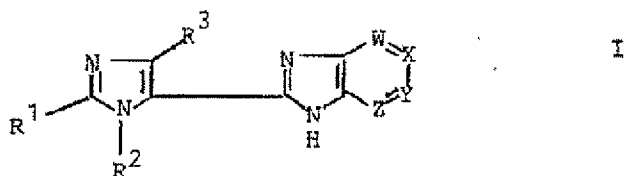
A solution of 200 g agent in 2 kg 1,2-propanediol is filled with water to 10 l and filled in ampoules so that each ampoule contains 20 mg agent.

Example E: Aqueous suspension for oral application

An aqueous suspension is prepared in the usual manner. The unit dose (5 ml) contains 100 mg agent, 100 mg Na-carboxymethyl cellulose, 5 mg Na-benzoate and 100 mg sorbit.

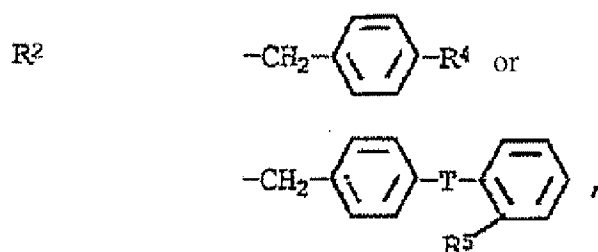
Patent claims

1. Imidazole derivatives of formula I



wherein

$-W=X=Y=Z- -CR^6=CR^7-CR^8=CR^9$, wherein one or two of the groups CR^6 to CR^9 can also be replaced by an N-atom, $-CR^6=CR^7-NR^{10}-CO-$ or $-CO-NR^{10}-CR^8=CR^9-$,
 R^1 refers to A, cycloalkyl with 3-7 C-atoms, OA, SA, alkenyl or alkynyl each with 2-6 C-atoms,



R^3 refers to H, A, Pf or Hal,

R^4 refers to COOR, CN or 1H-5-tetrazolyl,

R^5 refers to COOR, CN, NO₂, NH₂, NHCOCF₃, NHSO₂CF₃ or 1H-5- tetrazolyl,

R^6 , R^7 , R^8 and R^9 , independently of each other, refer to H, A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, CN, COA, NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHA, NH-CO-NH₂, NH-CO-NHA, NH-CO-N(A)₂, NH-CO-NH-cycloalkyl with 3-7 C-atoms in the cycloalkyl group, NH-CO- NH-Ar, NH-COOA, NH-COO-alk-Ar, NH-COOAr, NHSO₂A, NH-SO₂Pf, NH-SO₂-Ar, or 1H-5-tetrazolyl,

R^6 and R^7 (together), R^7 and R^8 (together) or R^8 and R^9 (together) also refer to $-O-CH_2-O-$, R^{10} H, CH₂COOR, CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CON (A)₂, CH₂COA, CH₂COAr, CH₂Ar or CH₂Het,

the R groups, independently of each other, refer to H or A,

T is missing, $-NR-CO-$, $-CO-NR-$ or $-CH=CH-$,

A refers to alkyl with 1-6 C-atoms,

Pf refers to perfluoroalkyl with 1-6 C-atoms,

-alk- refers to an alkylene group with 1-4 C-atoms,

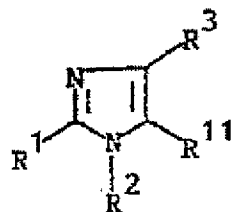
Ar refers to a substituted or a phenyl or naphthyl group substituted one- or two-fold by A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CN, NO₂, NH₂, NHA and/or N(A)₂,

Het refers to a five- or six-member heteroaromatic group with 1 to 3 N-, O- and/or S-atoms, which can also be condensed with a benzene or pyridine ring, and

Hal refers to F, Cl, Br or I, as well as salts thereof.

2. a) 2-[1-(2'-cyan-biphenyl)-4-methyl]-2-butyl-4-chloro-5- imidazolyl]-benzimidazol
- b) 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl)-4-methyl]-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-benzimidazol
- c) 2-[1-(2'-cyan-biphenyl)-4-methyl]-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5-nitro-benzimidazol
- d) 2-[1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl)-4- methyl]-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-5-nitro-benzimidazol
- e) 2-[1-(2'-cyan-biphenyl)-4-methyl]-2-butyl-4-chloro-5-imidazolyl]-4-nitro-benzimidazol.

3. Method for the manufacture of imidazole derivatives of formula I as set forth in claim as well as salts thereof, characterized in that one converts a compound of formula II,



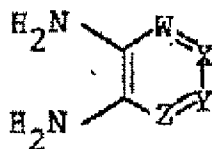
II

wherein

R^{11} refers to COOH or CHO and

R^1 , R^2 and R^3 have the indicated meaning,

or one of its reactive derivatives with a compound of formula III,



III

wherein

$-W=X-Y=Z-$ has the indicated meaning,

with work being performed in the presence of an oxidizing agent in the case $R^{11} = \text{CHO}$, or that a compound of formula I is released from one of its functional derivatives through treatment with a solvolyzing or hydrogenolyzing agent, and/or that, in a compound of formula I, one converts one or more groups R^2 and/or R^3 and/or $-W=X-Y=Z-$ into one or more groups R^2 and/or R^3 and/or $-W=X-Y=Z-$ and/or a base or acid of formula into one of its salts.

4. Method for the manufacture of pharmaceutical preparations, characterized in that a compound of formula I as set forth in claim 1 and/or a physiologically safe salt thereof is combined with at least one solid, liquid or semisolid vehicle or adjuvant to create a suitable dosage form.

5. Pharmaceutical preparation, characterized in that it contains at least one compound of formula I as set forth in claim 1 and/or a physiologically safe salt thereof.

6. Compound of formula I as set forth in claim 1 and physiologically safe salts thereof for combatting illnesses.

7. Use of compounds of formula I as set forth in claim 1 and/or physiologically safe salts thereof for the manufacture of a drug.

8. Use of compounds of formula I as set forth in claim 1 and/or physiologically safe salts thereof in the combatting of illnesses.

– Blank page –



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 42 11 474 A 1**

21 Aktenzeichen: P 42 11 474.8
22 Anmeldetag: 6. 4. 92
43 Offenlegungstag: 7. 10. 93

51 Int. Cl.⁵:
C 07 D 471/04
A 61 K 31/44
// C07D 521/00
(C07D 471/04, 221:00,
235:00)C07D 333/06,
257/04, 213/04

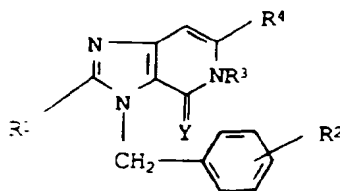
DE 42 11 474 A 1

71 Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

72 Erfinder:
Mederski, Werner, Dr., 6106 Erzhausen, DE; Dorsch,
Dieter, Dr., 6105 Ober-Ramstadt, DE; Beier, Norbert,
Dr., 6107 Reinheim, DE; Schelling, Pierre, Prof. Dr.,
6109 Mühlthal, DE; Lues, Ingeborg, Dr., 6100
Darmstadt, DE; Minck, Klaus-Otto, Dr., 6105
Ober-Ramstadt, DE

54 Imidazopyridine

57 Imidazopyridinderivate der Formel I



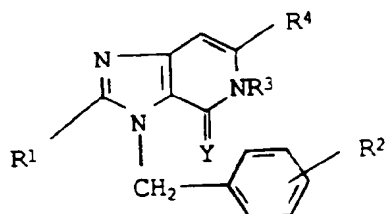
I

worin
R¹ bis R⁴ und Y die im Patentanspruch 1 angegebene
Bedeutung haben,
sowie deren Salze zeigen Angiotension II-antagonistische
Eigenschaften und wirken u. a. blutdrucksenkend.

DE 42 11 474 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Imidazopyridinderivate der Formel I



I

worin

R¹ H oder A,

R² H, Hal, OH, OA, COOH, COOA, CONH₂, CN,

NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵ oder 1H-5-Tetrazolyl,

R³ H, Cyan-alkyl, Ar-alkyl, Cycloalkyl-alkyl mit 3–8 C-Atomen in der Cycloalkylgruppe, Het-alkyl, Ar'-alkyl,

R⁶-CO-alkyl, Ar-CO-alkyl oder Het-CO-alkyl mit jeweils 1–6 C-Atomen im "alkyl"-Teil, wobei ein H-Atom im "alkyl"-Teil durch eine COOH- oder eine COOA-Gruppe substituiert sein kann,

R⁴ H oder Hal,

R⁵ und R⁶ jeweils Alkyl mit 1–6 C-Atomen, worin auch ein oder mehrere H-Atom(e) durch F ersetzt sein kann (können),

Y O oder S,

A Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen,

Ar eine unsubstituierte oder eine durch Hal, R⁵, OH, OA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵ oder 1H-5-Tetrazolyl monosubstituierte Phenylgruppe,

Ar' eine durch Ar substituierte Phenylgruppe,

Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann und

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,

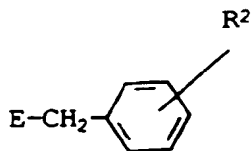
sowie ihre Salze.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können daher zur Behandlung der angiotensin II-abhängigen Hypertension, des Aldosteronismus und der Herzinsuffizienz sowie von Störungen des Zentralnervensystems eingesetzt werden. Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie sie z. B. in der US-PS 48 80 804 und in der WO 91/14367 beschrieben sind, ferner von A.T. Chiu et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867–874 (1989), und von P.C. Wong et al., ibid. 252, 719–725 (1990; in vivo, an Ratten).

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankheiten, vor allem von Hypertonie, Herzinsuffizienz und Hyperaldosteronismus.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I, ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



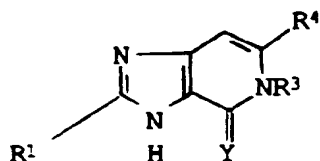
II

worin

E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel III



III

worin

R^1 , R^3 , R^4 und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt

oder daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder Y in einen oder mehrere andere Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder Y umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R^1 bis R^8 , Y, A, Ar, Ar', Het, Hal und E die bei den Formeln I und II angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln bedeutet A insbesondere Alkyl mit 1–6, vorzugsweise 1, 2, 3, oder 4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. A kann aber auch Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils 2–6, vorzugsweise 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeuten, insbesondere Vinyl, 1- oder 2-Propenyl (Allyl), 1-Propen-2-yl, 1-, 2- oder 3-Butenyl, Ethinyl, 1- oder 2-Propinyl (Propargyl), 1-, 2- oder 3-Butinyl.

Dementsprechend ist der Rest OA vorzugsweise Methoxy, weiterhin Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy, tert.-Butoxy, Vinyloxy, Allyloxy, Ethinyloxy oder Propargyloxy. Die Gruppe COOA ist bevorzugt Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, ferner Propyloxycarbonyl, Isopropyloxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, Isobutyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Propargyloxycarbonyl. Die Gruppe NHA ist bevorzugt Methylamino oder Ethylamino. Die Gruppe N(A)₂ ist bevorzugt Dimethylamino oder Diethylamino.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

Der Rest Ar ist vorzugsweise eine unsubstituierte Phenylgruppe, weiterhin bevorzugt eine in p-Stellung substituierte, aber auch in o- oder m-Stellung substituierte Phenylgruppe. Bevorzugte Substituenten sind COOH, COOA, NO₂ und 1H-5-Tetrazolyl. Dementsprechend ist Ar bevorzugt Phenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Carboxyphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Nitrophenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-(1H-5-Tetrazolyl)-phenyl, ferner bevorzugt o-, m- oder (insbesondere) p-Aminophenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Diethylaminophenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Iodphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Trifluoracetamidophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonamidophenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylsulfonamidophenyl.

Der Rest Ar' ist bevorzugt 4-Biphenyl, 2'-Carboxy-4-biphenyl, 2'-Methoxycarbonyl-4-biphenyl, 2'-Cyan-4-biphenyl oder 2'-(1H-5-Tetrazolyl)-4-biphenyl.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 2,1,5-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 1H-1-, -2-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 3H-2-, -3-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 1H-1-, -2-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl, 3H-2-, -3-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl.

In den Begriff "Het" eingeschlossen sind auch die homologen Reste, in denen der heteroaromatische Ring durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, A-Gruppen, vorzugsweise Methyl- und/oder Ethylgruppen substituiert ist, z. B. 3-, 4- oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 2- oder 3-Methyl-1-pyrrolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-pyrrolyl, 3,5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-1-imidazolyl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 4- oder 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3- oder 5-Methyl-4-isoxazolyl, 3- oder 4-Methyl-5-isoxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 4- oder 5-Ethyl-2-thiazolyl, 2- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2- oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 4-Methyl-2-pyrimidinyl, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl, 2-, 5- oder 6-Methyl-4-pyrimidinyl, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidinyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzothieryl, 3-Ethyl-2-benzothieryl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5- oder 6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5- oder 6-benzimidazolyl.

Der Rest Y ist vorzugsweise O.

Der Rest R¹ ist vorzugsweise A, insbesondere Butyl, ferner bevorzugt Propyl, Pentyl oder Hexyl.

Der Rest R² ist vorzugsweise COOH, ferner bevorzugt 1H-5-Tetrazolyl, COOCH₃, COOC₂H₅, CONH₂, CN oder NO₂.

Im Rest R³ steht der "alkyl"-Teil in den einzelnen Gruppen vorzugsweise für –CH₂– oder –CH₂CH₂–, ferner bevorzugt für –CH(CH₃)–, –(CH₂)₃–, –(CH₂)₄–, –(CH₂)₅– oder –(CH₂)₆–. Im einzelnen steht R³ bevorzugt für H; Ar-alkyl wie Benzyl, 1- oder 2-Phenylethyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Carboxybenzyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Methoxycarbonylbenzyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Ethoxycarbonylbenzyl, o-, m- oder

(insbesondere) p-Nitrobenzyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Aminobenzyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Cyanbenzyl; Cycloalkyl-alkyl wie Cyclopropyl-methyl, Cyclobutyl-methyl, Cyclopentyl-methyl, Cyclohexyl-methyl, 1- oder 2-Cyclohexylethyl, Cycloheptyl-methyl, Cyclooctyl-methyl; Het-alkyl wie (insbesondere) 2- oder 3-Thienyl-methyl, 1- oder 2-(2-Thienyl)-ethyl; Ar'-alkyl wie 4-Biphenyl-methyl, 2'-Carboxy-4-biphenyl-methyl, 2'-Methoxycarbonyl-4-biphenyl-methyl, 2'-Ethoxycarbonyl-4-biphenyl-methyl, 2'-Cyan-4-biphenylmethyl, 2'-(1H-5-Tetrazolyl)-4-biphenyl-methyl; R⁶-CO-alkyl wie 2-Oxo-propyl, 2-Oxo-butyl, 3-Methyl-2-oxo-butyl, 3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl; Ar-CO-alkyl wie Benzoyl-methyl, o-, m- oder p-Carboxybenzoyl-methyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylbenzoyl-methyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylbenzoyl-methyl, o-, m- oder p-Cyanbenzoyl-methyl, o-, m- oder p-Nitrobenzoylmethyl, o-, m- oder p-Aminobenzoyl-methyl; Het-CO-alkyl wie 2-Thienylcarbonyl-methyl. Falls ein H-Atom im "alkyl"-Teil des Restes R³ durch COOH oder COOA ersetzt ist, steht dieser Rest bevorzugt z. B. für α -Ethoxycarbonyl-benzyl, α -Cyclohexyl- α -ethoxycarbonyl-methyl, 1-Ethoxycarbonyl-2-phenylethyl.

Der Rest R⁴ ist vorzugsweise H.

Die Reste R⁵ und R⁶ sind jeweils vorzugsweise A wie Methyl oder Ethyl sowie Trifluormethyl, ferner bevorzugt Fluormethyl, Difluormethyl, Pentafluorethyl oder Heptafluorpropyl.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen – optisch-aktiven oder optisch-inaktiven – Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Id ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch

in Ia R¹ Alkyl mit 1–6 C-Atomen bedeutet;

in Ib R² COOH, COOCH₃, COOC₂H₅, CN, CONH₂, NO₂ oder 1H-5-Tetrazolyl bedeutet;

in Ic R² COOH, COOCH₃, COOC₂H₅, CN, CONH₂, NO₂ oder 1H-5-Tetrazolyl bedeutet und in p-Stellung steht;

in Id R¹ Alkyl mit 1–6 C-Atomen und

R² COOH, COOCH₃, COOC₂H₅, CN, CONH₂, NO₂ oder 1H-5-Tetrazolyl bedeuten.

Weiterhin sind bevorzugt Verbindungen der Formeln:

Ie sowie Iae, Ibe, Ice und Ide, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ H bedeutet;

If sowie Iaf, Ibf, Icf und Idf, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ Ar-alkyl bedeutet;

Ig sowie Iag, Ibg, Icg und Idg, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ Benzyl, Carboxybenzyl, Methoxycarbonylbenzyl, Cyanbenzyl, Nitrobenzyl oder Aminobenzyl bedeutet;

Ih sowie Iah, Ibh, Ich und Idh, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ Cycloalkyl-alkyl mit 3–8 C-Atomen in der Cycloalkylgruppe bedeutet;

Ii sowie Iai, Ibi, Ici und Idi, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ Het-alkyl bedeutet;

Ij sowie Iaj, Ibj, Icj und Idj, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ Ar'-alkyl bedeutet;

Ik sowie Iak, Ibk, Ick und Idk, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ R⁶-CO-alkyl bedeutet;

Il sowie Ial, Ibl, Icl und Idl, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ Ar-CO-alkyl bedeutet;

Im sowie Iam, Ibm, Icm und Idm, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ Het-CO-alkyl bedeutet;

In sowie Ian, Ibn, Icn und Idn, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ H, Benzyl, Carboxybenzyl, Methoxycarbonylbenzyl, Cyanbenzyl, Nitrobenzyl, Aminobenzyl, α -Carboxy- α -cyclohexyl-methyl, α -Cyclohexyl- α -methoxycarbonyl-methyl, Thienylmethyl, Carboxy-4-biphenyl-methyl, Methoxycarbonyl-4-biphenyl-methyl, (1H-5-Tetrazolyl)-4-biphenyl-methyl oder 3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl bedeutet;

Io sowie Iao, Ibo, Ico und Ido, die den Formeln I sowie Ia, Ib, Ic und Id entsprechen, worin jedoch zusätzlich R³ H Benzyl p-Carboxybenzyl, α -Carboxy-benzyl, p-Methoxycarbonylbenzyl, α -Methoxycarbonylbenzyl, p-Cyanbenzyl, p-Nitrobenzyl, p-Aminobenzyl, α -Carboxy- α -cyclohexylmethyl, α -Cyclohexyl- α -methoxycarbonyl-methyl, 2-Thienylmethyl, 2'-Carboxy-4-biphenyl-methyl, 2'-Methoxycarbonyl-4-biphenylmethyl, 2'-(1H-5-Tetrazolyl)-4-biphenyl-methyl oder 3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl bedeutet.

Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen aller vorstehend genannten Formeln, in denen zusätzlich Y = O und/oder R⁴ = H bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben–Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; insbesondere aber in der EP-A2-04 30 709 und in der US-PS 48 80 804) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet E vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig funktionell

abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1–6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung von II mit III erfolgt zweckmäßig, indem man zunächst III durch Behandeln mit einer Base in ein Salz umwandelt, z. B. mit einem Alkalimetallalkoholat wie CH_3ONa oder K-tert.-Butylat in einem Alkohol wie CH_3OH oder in einem Amid wie Dimethylformamid (DMF) oder mit einem Alkalimetallhydrid wie NaH oder einem Alkalimetallalkoholat in DMF, und dieses dann in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid oder einem Sulfoxid wie Dimethylsulfoxid (DMSO), mit II umsetzt, zweckmäßig bei Temperaturen zwischen -20 und 100° , vorzugsweise zwischen 10 und 30° . Als Basen eignen sich auch Alkalimetallcarbonate wie Na_2CO_3 oder K_2CO_3 oder Alkalimetallhydrogencarbonate wie NaHCO_3 oder KHCO_3 .

Die Ausgangsstoffe, insbesondere diejenigen der Formel II, sind teilweise bekannt. Falls Sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden in Analogie zu bekannten Stoffen hergestellt werden. Verbindungen der Formel III ($\text{R}^3 = \text{H}$) sind z. B. erhältlich durch Kondensation von 3,4-Diamino-6- R^4 -1,2-dihydro-2-oxo- (bzw. -2-thio-) -pyridinen oder von 3,4-Diamino-2-chlor-6- R^4 -pyridinen mit Carbonsäuren der Formel $\text{R}^1\text{-COOH}$ in Gegenwart von Polyphosphorsäure.

Man kann ferner eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden (z. B. hydrolysierenden) oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzen.

So ist es möglich, nach einer der angegebenen Methoden eine Verbindung herzustellen, die der Formel I entspricht, aber an Stelle einer 5-Tetrazolylgruppe eine in 1-Stellung funktionell abgewandelte (durch eine Schutzgruppe geschützte) 5-Tetrazolylgruppe enthält. Als Schutzgruppen eignen sich beispielsweise: Triphenylmethyl, abspaltbar mit HCl oder Ameisensäure in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Methanol oder Ether/Dichlormethan/Methanol; 2-Cyanethyl, abspaltbar mit NaOH in Wasser/THF; p-Nitrobenzyl, abspaltbar mit H_2 /Raney-Nickel in Ethanol (vgl. EP-A2-02 91 969).

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder Y in andere Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder Y umwandelt, z. B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert und/oder freie Amino- und/oder Hydroxygruppen funktionell abwandelt und/oder funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppen durch Solvolyse oder Hydrogenolyse freisetzt und/oder Halogenatome (z. B. durch Reaktion mit Kupfer(I)cyanid) durch CN-Gruppen ersetzt und/oder Nitrilgruppen zu COOH-Gruppen oder zu CONH_2 -Gruppen hydrolysiert oder mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure, z. B. Natriumazid in N-Methylpyrrolidon oder Trimethylzinnazid in Toluol, zu Tetrazolylgruppen umsetzt.

So kann man beispielsweise freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder freie Hydroxy- und/oder NH-Gruppen mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkyl- oder Ar-alkylhalogenid oder mit Aldehyden wie Formaldehyd in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie NaBH_4 oder Ameisensäure alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und $+30^\circ$.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. So kann z. B. eine Verbindung der Formel I, die eine NHCOR^5 - oder eine COOA-Gruppe enthält, in die entsprechende Verbindung der Formel I umgewandelt werden, die stattdessen eine NH_2 - oder eine COOH-Gruppe enthält. Estergruppen können z. B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Umsetzung von Nitrilen der Formel I ($\text{R}^2 = \text{CN}$ oder $\text{R}^3 = \text{Cyanalkyl}$) mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure führt zu Tetrazolen der Formel I ($\text{R}^2 = 1\text{H-5-Tetrazolyl}$ und/oder $\text{R}^3 = 1\text{H-5-Tetrazolyl-alkyl}$). Bevorzugt verwendet man Trialkylzinnazide wie Trimethylzinnazid in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol bei Temperaturen zwischen 20 und 150° , vorzugsweise zwischen 80 und 140° , oder Natriumazid in N-Methylpyrrolidon bei Temperaturen zwischen etwa 100 und 200° .

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Apfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I, die COOH- oder Tetrazolylgruppen enthalten, mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Die Kaliumsalze sind besonders bevorzugt.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veteri-

närmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. Kohlenwasserstoffen wie Propan oder Butan oder Fluorkohlenwasserstoffen wie Heptafluorpropan) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Präparaten, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-PS 4 880 804 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 100 mg/kg, insbesondere 1 und 50 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben.

In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

Rf = Rf an Kieselgel (dünnschichtchromatographisch; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9 : 1). DOI = -4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin.

Beispiel 1

Man löst 19,1 g 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-1(oder 3)H-imidazo[4,5-c]pyridin (F. 285–290°; erhältlich durch Erhitzen von 3,4-Diamino-2-chlorpyridin und Valeriansäure in Polyphosphorsäure auf 100–140°, dann 170–180°) in 500 ml DMF, versetzt mit 16,6 g K₂CO₃, rührt 45 Min., tropft eine Lösung von 27,45 g p-Brommethylbenzoesäuremethylester hinzu, rührt 16 Std. bei 20° und versetzt mit Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Mit Ethylacetat, dann Ethylacetat/Methanol erhält man zunächst 2-Butyl-3,5-bis-p-methoxycarbonylbenzyl-DOI (F. 124°), dann 2-Butyl-3-p-methoxycarbonylbenzyl-DOI (F. 219°).

Analog erhält man mit p-Brommethylbenzonitril das 2-Butyl-3,5-bis-p-cyanbenzyl-DOI (F. 122,5°) und das 2-Butyl-3-p-cyanbenzyl-DOI (F. 201°).

Analog erhält man aus 4,5-Dihydro-4-oxo-2-propyl-1(oder 3)H-imidazo[4,5-c]pyridin (F. 258°; erhältlich aus 3,4-Diamino-2-chlorpyridin und Buttersäure in Polyphosphorsäure) das 3,5-Bis-p-methoxycarbonylbenzyl-2-propyl-DOI (ölilig; Rf 0,51 in Ethylacetat) und das 3-p-Methoxycarbonylbenzyl-2-propyl-DOI, F. 235°.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man aus 2-Butyl-5-(α -cyclohexyl- α -methoxycarbonylmethyl)-DOI (erhältlich durch Benzilylierung von 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-1(oder 3)H-imidazo[4,5-c]pyridin zur 3-Benzyl-3H-Verbindung, Reaktion mit α -Brom- α -cyclohexylessigsäuremethylester zu 2-Butyl-3-benzyl-5-(α -cyclohexyl- α -methoxycarbonylmethyl)-DOI und hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe) und p-Brommethylbenzoesäuremethylester das 2-Butyl-5-(α -cyclohexyl- α -methoxycarbonylmethyl)-3-p-methoxycarbonylbenzyl-DOI, Rf 0,63.

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 3,39 g 2-Butyl-3-p-methoxycarbonylbenzyl-DOI (F. 218–219°) in 85 ml DMF gibt man unter N₂ 1,34 g K-tert.-Butylat, rührt 10 Min. bei 20°, gibt eine Lösung von 2,16 g p-Nitrobenzylbromid in 35 ml DMF hinzu und rührt 2,5 Std. bei 20°. Man arbeitet wie üblich auf (Chromatographie an Kieselgel, Ethylacetat) und erhält 2-Butyl-3-p-methoxycarbonylbenzyl-5-p-nitrobenzyl-DOI, F. 142°.

Analog erhält man mit 2-Thienylmethylchlorid das 2-Butyl-3-p-methoxycarbonylbenzyl-5-(2-thienylmethyl)-DOI.

Analog erhält man mit α -Brom- α -cyclohexylessigsäuremethylester das 2-Butyl-5-(α -cyclohexyl- α -methox-

ycarbonylmethyl)-3-p-methoxycarbonylbenzyl-DOI, Rf 0,63.

Analog erhält man mit α -Brom- α -phenylessigsäuremethylester das 2-Butyl-3-p-methoxycarbonylbenzyl-5- α -methoxycarbonylbenzyl-DOI, Rf 0,47 (Ethylacetat/Hexan 9 : 1).

Analog erhält man mit 2-Brom-3-phenylpropionsäuremethylester das 2-Butyl-3-p-methoxycarbonylbenzyl-5-(1-methoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl)-DOI, Rf 0,64.

Analog erhält man aus 3-p-Methoxycarbonylbenzyl-2-propyl-DOI die nachstehenden 3-p-Methoxycarbonylbenzyl-2-propyl-DOI:

5-Benzyl-

5-p-Nitrobenzyl-

5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-.

Analog erhält man aus 2-Butyl-3-p-cyanbenzyl-DOI mit 4'-Brommethyl-biphenyl-2-carbonsäuremethylester das 2-Butyl-3-p-cyanbenzyl-5-(2'-methoxycarbonyl-biphenyl-4-methyl)-DOI, F. 65°.

Analog erhält man aus 2-Butyl-3-p-cyanbenzyl-DOI mit Chloracetonitril das 2-Butyl-3-p-cyanbenzyl-5-cyanmethyl-DOI, F. 197°.

Beispiel 4

Man löst 3 g 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-1(oder 3)H-imidazo[4,5-c]pyridin in 75 ml Methanol und tropft unter Rühren bei 20° eine Lösung von 0,4 g Na in 10 ml Methanol hinzu. Man rührt noch 45 Min., dampft ein, löst den Rückstand in 30 ml DMF, kühlt auf 0°, gibt bei dieser Temperatur eine Lösung von 3,7 g p-Nitrobenzylbromid hinzu und rührt 16 Std. bei 20°. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält nach Chromatographie (Kieselgel; Ethylacetat/Toluol 7 : 3) zunächst 2-Butyl-3,5-bis-p-nitrobenzyl-DOI (F. 142—143°), dann 2-Butyl-3-p-nitrobenzyl-DOI (F. 193—194°).

Beispiel 5

Man löst 1 g 2-Butyl-3-p-methoxycarbonylbenzyl-5-p-nitrobenzyl-DOI in 50 ml Methanol, hydriert bei 20° und 1 bar an 0,5 g Pd-C (5%) bis zum Ende der H₂-Aufnahme, filtriert und erhält nach Eindampfen und Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol 9 : 1) 5-p-Aminobenzyl-2-butyl-3-p-methoxycarbonylbenzyl-DOI, F. 59—60°.

Beispiel 6

Man rührt ein Gemisch von 1 g 2-Butyl-3-p-methoxycarbonylbenzyl-5-p-nitrobenzyl-DOI, 20 ml 1 N Natronlauge, 6 ml Methanol und 18 ml THF 16 Std. bei 20°, säuert mit Salzsäure an, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-p-carboxybenzyl-5-p-nitrobenzyl-DOI, F. 170°.

Analog erhält man durch Verseifung der entsprechenden Methylester die nachstehenden DOI:

5-p-Aminobenzyl-2-butyl-3-p-carboxybenzyl-, F. 130°

2-Butyl-3-p-carboxybenzyl-, F. 249°

2-Butyl-3,5-bis-p-carboxybenzyl-, F. 150°

3-p-Carboxybenzyl-2-propyl-, F. 289°

3,5-Bis-p-carboxybenzyl-2-propyl-, F. 209°

5-Benzyl-3-p-carboxybenzyl-2-butyl-, F. 212°; K-Salz, F. > 300°

3-p-Carboxybenzyl-5-p-nitrobenzyl-2-propyl-, F. 300°

2-Butyl-3-p-carboxybenzyl-5-(2-thienylmethyl)-, F. 201°

3-p-Carboxybenzyl-5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-2-propyl-, F. 195°

2-Butyl-3-p-carboxybenzyl-5- α -carboxy- α -cyclohexyl-methyl-, F. 195°

2-Butyl-3-p-carboxybenzyl-5- α -carboxybenzyl-, Sesquihydrat, F. 234°

2-Butyl-3-p-carboxybenzyl-5-(1-carboxy-2-phenyl-ethyl)-, F. 253°.

Beispiel 7

Setzt man 2-Butyl-3-p-cyanbenzyl-5-(2'-methoxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-DOI analog Beispiel 6 mit Natronlauge/Methanol/THF um, so erhält man als Hauptprodukt 2-Butyl-3-p-carbamoylbenzyl-5-(2'-carboxy-biphenyl-4-methyl)-DOI, F. 241°.

Beispiel 8

a) Ein Gemisch von 4,21 g 2-Butyl-3,5-bis-p-cyanbenzyl-DOI, 41,2 g Trimethylzinnazid und 300 ml Toluol wird 72 Std. gekocht und eingedampft. Man rührt den Rückstand mit 100 ml methanolischer Salzsäure 2 Std. bei 20°, arbeitet wie üblich auf (gesättigte NaCl-Lösung/Dichlormethan) und erhält 2-Butyl-3,5-bis-(p-(1H-5-tetrazolyl)-benzyl)-DOI, F. 272°.

Analog erhält man aus 2-Butyl-3-p-cyanbenzyl-DOI das 2-Butyl-3-(p-(1H-5-tetrazolyl)-benzyl)-DOI.

Analog erhält man aus 2-Butyl-3-p-cyanbenzyl-5-(2'-methoxycarbonyl-biphenyl-4-methyl)-DOI das 2-Butyl-5-(2'-methoxycarbonyl-biphenyl-4-methyl)-3-(p-(1H-5-tetrazolyl)-benzyl)-DOI, F. 154°.

Analog erhält man aus 2-Butyl-3-p-cyanbenzyl-5-cyanmethyl-DOI das 2-Butyl-3-(p-(1H-5-tetrazolyl)-benzyl-5-(1H-5-tetrazolyl-methyl)-DOI, F. 276° (Zersetzung).

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Wirkstoffe der Formel I oder ihre

Salze enthalten.

Beispiel A: Tabletten und Dragees

In üblicher Weise werden Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt, die bei Bedarf mit einer üblichen Drageedecke auf Sucrosegrundlage überzogen werden:

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Mikrokristalline Cellulose	278,8 mg
Lactose	110 mg
Maisstärke	11 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Feinteiliges Siliciumdioxid	0,2 mg

Beispiel B: Hartgelatine-Kapseln

Übliche zweiteilige Hartgelatine-Kapseln werden jeweils gefüllt mit

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Lactose	150 mg
Cellulose	50 mg
Magnesiumstearat	6 mg

Beispiel C: Weichgelatine-Kapseln

Übliche Weichgelatine-Kapseln werden mit einem Gemisch aus jeweils 50 mg Wirkstoff und 250 mg Olivenöl gefüllt.

Beispiel D: Ampullen

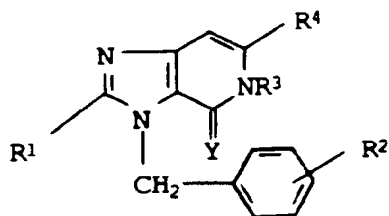
Eine Lösung von 200 g Wirkstoff in 2 kg 1,2-Propandiol wird mit Wasser auf 10 l aufgefüllt und in Ampullen gefüllt, so daß jede Ampulle 20 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel E: Wässrige Suspension für orale Applikation

Eine wässrige Suspension wird in üblicher Weise hergestellt. Die Einheitsdosis (5 ml) enthält 100 mg Wirkstoff, 100 mg Na-Carboxymethylcellulose, 5 ml Na-Benzolat und 100 mg Sorbit.

Patentansprüche

1. Imidazopyridinderivate der Formel I



I

worin

R¹ H oder A,

R² H, Hal, OH, OA, COOH, COOA, CONH₂, CN, NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHCOR⁵, NH₂SO₂R⁵ oder 1H-5-Tetrazolyl,

R³ H, Cyan-alkyl, Ar-alkyl, Cycloalkyl-alkyl mit 3-8 C-Atomen in der Cycloalkylgruppe, Het-alkyl, Ar'-alkyl, R⁶-CO-alkyl, Ar-CO-alkyl oder Het-CO-alkyl mit jeweils 1-6 C-Atomen im "alkyl"-Teil, wobei ein H-Atom im "alkyl"-Teil durch eine COOH- oder eine COOA-Gruppe substituiert sein kann,

R⁴ H oder Hal,

R⁵ und R⁶ jeweils Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin auch ein oder mehrere H-Atom(e) durch F ersetzt sein kann (können),

Y O oder S,

A Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen,

Ar eine unsubstituierte oder eine durch Hal, R⁵, OH, OA, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHCOR⁵, NH₂SO₂R⁵ oder 1H-5-Tetrazolyl monosubstituierte Phenylgruppe,

Ar' eine durch Ar substituierte Phenylgruppe,

Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der

auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann und

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,

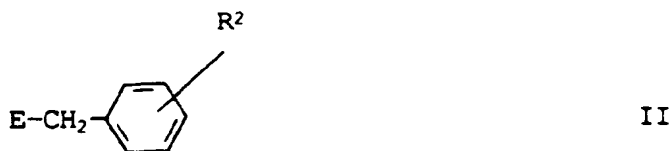
sowie ihre Salze.

2.a) 2-Butyl-5-benzyl-3-p-carboxybenzyl-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin und dessen Salze;

b) 2-Butyl-3-p-carboxybenzyl-5-(2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin und dessen Salze;

c) 5-p-Aminobenzyl-2-butyl-3-p-carboxybenzyl-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin und dessen Salze.

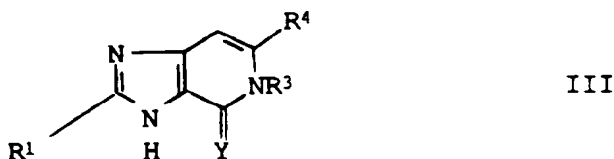
3. Verfahren zur Herstellung von Imidazopyridinen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel III



worin

R¹, R³, R⁴ und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

oder daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R¹, R², R³, R⁴ und/oder Y in einen oder mehrere andere Reste R¹, R², R³, R⁴ und/oder Y umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur Bekämpfung von Krankheiten.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

- Leerseite -

⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 42 30 464 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 42 30 464.4
㉑ Anmeldetag: 11. 9. 92
㉒ Offenlegungstag: 17. 3. 94

⑤① Int. Cl.⁵:
C 07 D 403/04
C 07 D 403/14
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
C 07 D 491/056
C 07 D 473/00
C 07 D 473/28
C 07 D 473/40
C 07 D 491/12
A 61 K 31/415
A 61 K 31/44
A 61 K 31/52

DE 42 30 464 A 1

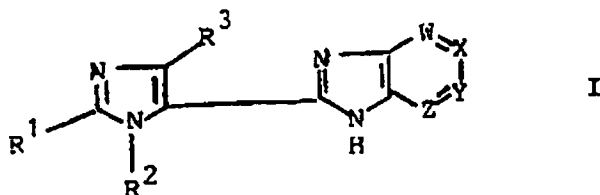
// C07D 521/00 (C07D 403/04,233:54) C07D 235:04 (C07D 403/14,233:54)C07D 235:04,257:04 (C07D 471/04,235:00)
(C07D 487/04, 235:00)C07D 237:00,241:00 (C07D 491/056,235:00)C07D 317:00,A61K 31/50,31/495

㉗ Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

㉘ Erfinder:
Mederski, Werner, Dr., 6106 Erzhausen, DE; Dorsch,
Dieter, Dr., 6105 Ober-Ramstadt, DE; Oßwald,
Mathias, Dr., 6144 Zwingenberg, DE; Schelling,
Pierre, Prof. Dr., 6109 Mühlthal, DE; Beier, Norbert,
Dr., 6107 Reinheim, DE; Lues, Ingeborg, Dr., 6100
Darmstadt, DE; Minck, Klaus-Otto, Dr., 6105
Ober-Ramstadt, DE

⑤④ Imidazolderivate

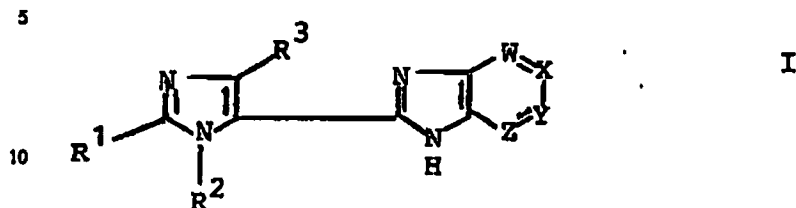
⑤⑦ Neue Imidazolderivate der Formel I



worin R¹, R², R³ und -W=X-Y=Z- die in Patentanspruch 1
angegebene Bedeutung haben,
sowie deren Salze zeigen angiotensin II-antagonistische
Eigenschaften und können zur Behandlung von Hyperten-
sion, Aldosteronismus, Herzinsuffizienz und erhöhtem Au-
geninnendruck sowie von Störungen des Zentralnervensy-
stems verwendet werden.

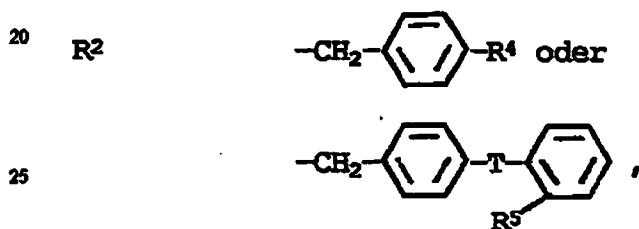
DE 42 30 464 A 1

Die Erfindung betrifft neue Imidazolderivate der Formel I



worin

15 $-W=X-Y=Z-$ $-CR^6=CR^7-CR^8=CR^9$, worin eine oder zwei der Gruppen CR^6 bis CR^9 auch durch ein N-Atom ersetzt sein kann (können), $-CR^6=CR^7-NR^{10}-CO-$ oder $-CO-NR^{10}-CR^8=CR^9-$, R^1 A, Cycloalkyl mit 3–7 C-Atomen, OA, SA, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils 2–6 C-Atomen,



R^3 H, A, Pf oder Hal,

R^4 COOR, CN oder 1H-5-Tetrazolyl,

R^5 COOR, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOCF_3$, $NHSO_2CF_3$ oder 1H-5-Tetrazolyl,

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$, CN, COA, NO_2 , NH_2 , NHA, $N(A)_2$, $NHAr$, $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NHA$, $NH-CO-N(A)_2$, $NH-CO-NH-Cycloalkyl$ mit 3–7 C-Atomen in der Cycloalkylgruppe, $NH-CO-NH-Ar$, $NH-COOA$, $NH-COO-alk-Ar$, $NH-COOAr$, $NHSO_2A$, $NH-SO_2Pf$, $NH-SO_2-Ar$, oder 1H-5-Tetrazolyl,

R^6 und R^7 (zusammen), R^7 und R^8 (zusammen) oder R^8 und R^9 (zusammen) auch $-O-CH_2-O-$, R^{10} H, CH_2COOR , CH_2CONH_2 , CH_2CONHA , $CH_2CON(A)_2$, CH_2COA , CH_2COAr , CH_2Ar oder CH_2Het , die Reste R unabhängig voneinander H oder A,

T fehlt, $-NR-CO-$, $-CO-NR-$ oder $-CH=CH-$,

A Alkyl mit 1–6 C-Atomen,

Pf Perfluoralkyl mit 1–6 C-Atomen,

alk- eine Alkylengruppe mit 1–4 C-Atomen,

Ar eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach durch A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CN, NO_2 , NH_2 , NHA und/oder $N(A)_2$ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann und

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,

sowie ihre Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus EP-A1-0 253 310 bekannt.

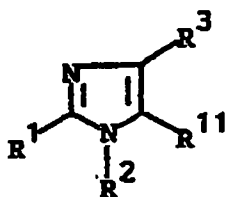
Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können daher zur Behandlung der angiotensin II-abhängigen Hypertension, des Aldosteronismus und der Herzinsuffizienz sowie von Störungen des Zentralnervensystems eingesetzt werden. Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie sie z. B. in der EP-A1-0 468 470, in der US-PS 4 880 804 und in der WO 91/14367 beschrieben sind, ferner von A.T. Chiu et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867–874 (1989) und von P.C. Wong et al., ibid. 252, 719–725 (1990; in vivo, an Ratten).

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankheiten, vor allem von Hypertonie, Herzinsuffizienz und Hyperaldosteronismus, ferner von Hypertrophie und Hyperplasie der Blutgefäße und des Herzens, Angina pectoris, Herzinfarkten, Schlaganfall, Restenosen nach Angioplastie oder By-pass-Operationen, Arteriosklerose, erhöhtem Augeninnendruck, Glaukomen, macularer Degeneration, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörungen, z. B. Nierenversagen, Nephropathia diabetica, Retinopathia diabetica, Psoriasis, angiotensin II-vermittelten Störungen in weiblichen Fortpflanzungsorganen, Wahrnehmungsstörungen, z. B. Demenz, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Angstzuständen, Depression und/oder Epilepsie.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I, ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstel-

lung dieser Verbindungen und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



II

5

worin

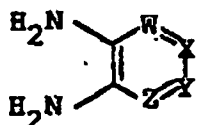
R^{11} COOH oder CHO bedeutet und

R^1 , R^2 und R^3 die angegebene Bedeutung haben,

oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einer Verbindung der Formel III

10

15



III

20

worin

—W—X—Y—Z— die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, wobei man im Falle $R^{11} = \text{CHO}$ in Gegenwart eines Oxydationsmittels arbeitet,

oder daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R^2 und/oder R^3 und/oder —W—X—Y—Z— in einen oder mehrere andere Reste R^2 und/oder R^3 und/oder —W—X—Y—Z— umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25

30

Die Imidazolderivate der Formel I umschließen im einzelnen die folgenden Verbindungen:

Ia 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-benzimidazole

(—W—X—Y—Z— = — $\text{CR}^6 = \text{CR}^7 - \text{CR}^8 = \text{CR}^9 -$);

Ib 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{N} = \text{CR}^7 - \text{CR}^8 = \text{CR}^9 -$);

35

Ic 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{CR}^6 = \text{CR}^7 - \text{CR}^8 = \text{N} -$);

Id 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{CR}^6 = \text{N} - \text{CR}^8 = \text{CR}^9 -$);

Ie 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{CR}^6 = \text{CR}^7 - \text{N} = \text{CR}^9 -$);

40

If 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridazine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{N} = \text{N} - \text{CR}^8 = \text{CR}^9 -$);

Ig 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridazine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{CR}^6 = \text{CR}^7 - \text{N} = \text{N} -$);

45

Ih 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-imidazo[4,5-d]pyridazine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{CR}^6 = \text{N} - \text{N} = \text{CR}^9 -$);

Ii 8-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-9H-purine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{N} = \text{CR}^7 - \text{N} = \text{CR}^9 -$);

Ij 8-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-7H-purine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{CR}^6 = \text{N} - \text{CR}^8 = \text{N} -$);

50

Ik 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-imidazo[4,5-b]pyrazine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{N} = \text{CR}^7 - \text{CR}^8 = \text{N} -$);

Il 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{CR}^6 = \text{CR}^7 - \text{NR}^{10} - \text{CO} -$);

55

Im 2-(1- R^2 -2- R^1 -4- R^3 -5-imidazolyl)-4,5-dihydro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]pyridine

(—W—X—Y—Z— = — $\text{CO} - \text{NR}^{10} - \text{CR}^8 = \text{CR}^9 -$).

Dabei können die jeweils tautomeren Verbindungen der Formeln Ib und Ic ("imidazo[4,5-b]-pyridine") bzw. diejenigen der Formeln Id und Ie ("imidazo[4,5-c]pyridine") bzw. diejenigen der Formeln If und Ig ("imidazo[4,5-c]pyridazine") bzw. diejenigen der Formeln Ii und Ij ("purine") bzw. diejenigen der Formeln Il und Im konstitutionell nicht voneinander unterschieden werden. Die Verbindungen der Formeln II bzw. Im können, falls $R^{10} = \text{H}$ ist, darüber hinaus in Form der tautomeren Lactime vorliegen (—W—X—Y—Z— = — $\text{CR}^6 = \text{CR}^7 - \text{N} = \text{C}(\text{OH}) -$ bzw. — $\text{C}(\text{OH}) = \text{N} - \text{CR}^8 = \text{CR}^9 -$).

60

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter —W—X—Y—Z—, R^1 bis R^{11} , R, T, A, Pf, Ar, Het und Hal die bei den Formeln I bis III angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

65

In den vorstehenden Formeln bedeutet A insbesondere Alkyl mit 1—6, vorzugsweise 1, 2, 3, oder 4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch

Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

Dementsprechend sind die Reste R vorzugsweise H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, insbesondere Methyl oder Ethyl, der Rest OA vorzugsweise Methoxy, weiterhin Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy, der Rest SA bevorzugt Methylthio, weiterhin Ethylthio. Die Gruppe COOR ist bevorzugt COOH, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, ferner Propyloxycarbonyl, Isopropyloxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, Isobutyloxycarbonyl. Die Gruppe CONHA ist vorzugsweise N-Methylcarbamoyl oder N-Ethylcarbamoyl. Die Gruppe CON(A)₂ ist bevorzugt N,N-Dimethylcarbamoyl oder N,N-Diethylcarbamoyl. Die Gruppe COA ist bevorzugt Acetyl oder Propionyl. Die Gruppe NHA ist bevorzugt Methylamino oder Ethylamino. Die Gruppe N(A)₂ ist bevorzugt Dimethylamino oder Diethylamino. Die Gruppe NH—CO—NHA ist bevorzugt N'-Methyl-ureido oder N'-Ethyl-ureido. Die Gruppe NH—CO—N(A)₂ ist bevorzugt N',N'-Dimethyl-ureido oder N',N'-Diethyl-ureido. Die Gruppe NH—COOA ist bevorzugt Methoxycarbonylamino oder Ethoxycarbonylamino. Die Gruppe NH—SO₂A ist bevorzugt Methylsulfonylamino oder Ethylsulfonylamino. Die Gruppe CH₂COOR ist bevorzugt Carboxymethyl, Methoxycarbonylmethyl oder Ethoxycarbonylmethyl. Die Gruppe CH₂CONHA ist bevorzugt N-Methyl-carbamoylmethyl oder N-Ethylcarbamoylmethyl. Die Gruppe CH₂CON(A)₂ ist bevorzugt N,N-Dimethyl-carbamoylmethyl oder N,N-Diethylcarbamoylmethyl. Die Gruppe CH₂COA ist bevorzugt 2-Oxopropyl oder 2-Oxobutyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, aber auch z. B. 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexyl.

Dementsprechend ist die Gruppe NH—CO—NH-Cycloalkyl bevorzugt N'-Cyclopropyl-ureido, N'-Cyclobutyl-ureido, N'-Cyclopentylureido, N'-Cyclohexyl-ureido oder N'-Cycloheptyl-ureido.

Alkenyl bedeutet vorzugsweise Vinyl, 1- oder 2-Propen-1-yl, 1-Propen-2-yl, 1-, 2- oder 3-Buten-1-yl, 1-, 2- oder 3-Buten-2-yl.

Alkynyl bedeutet vorzugsweise Ethinyl, 1- oder 2-Propin-1-yl, 1-, 2- oder 3-Butin-1-yl.

Pf bedeutet vorzugsweise Trifluormethyl, ferner Pentafluorethyl.

Dementsprechend bedeutet die Gruppe NH—SO₂Pf bevorzugt Trifluormethylsulfonylamino.

Die Gruppe -alk- bedeutet vorzugsweise —CH₂— oder —CH₂CH₂—, ferner bevorzugt —(CH₂)₃— oder —(CH₂)₄—, weiterhin auch —CH(CH₃)—, —CH(CH₃)—CH₂—, —CH₂—CH(CH₃)—, —C(CH₃)₂—.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

Der Rest Ar ist vorzugsweise eine unsubstituierte Phenylgruppe, weiterhin bevorzugt eine in p-Stellung monosubstituierte, aber auch in o- oder m-Stellung monosubstituierte Phenylgruppe. Bevorzugte Substituenten sind OA, COOH, COOA und NO₂. Dementsprechend ist Ar bevorzugt Phenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Methoxyphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Carboxyphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Nitrophenyl, ferner bevorzugt o-, m- oder (insbesondere) p-Aminophenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder (insbesondere) p-Diethylaminophenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Iodphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, aber auch z. B. 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl, 1- oder 2-Naphthyl.

Dementsprechend ist die Gruppe NHAr bevorzugt Anilino, die Gruppe NH—CO—NHAr bevorzugt N'-Phenyl-ureido, die Gruppe NH—COO-alk-Ar bevorzugt Benzyloxycarbonylamino, die Gruppe NH—COOAr bevorzugt Phenoxycarbonylamino, die Gruppe NH—SO₂-Ar bevorzugt Phenoxysulfonylamino, die Gruppe CH₂Ar bevorzugt Benzyl.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 2,1,5-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2-1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 1H-1-, -2-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 3H-2-, -3-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 1H-1-, -2-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl, 3H-2-, -3-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl.

In den Begriff "Het" eingeschlossen sind auch die homologen Reste, in denen der heteroaromatische Ring durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, A-Gruppen, vorzugsweise Methyl- und/oder Ethylgruppen substituiert ist, z. B. 3-, 4- oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 2- oder 3-Methyl-1-pyrrolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-pyrrolyl, 3, 5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-1-imidazolyl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 4- oder 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3- oder 5-Methyl-4-isoxazolyl, 3- oder 4-Methyl-5-isoxazolyl, 3, 4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 4- oder 5-Ethyl-2-thiazolyl, 2- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2- oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 4-Methyl-2-pyrimidinyl, 4, 6-Dimethyl-2-pyrimidinyl, 2-, 5- oder 6-Methyl-4-pyrimidinyl, 2, 6-Dimethyl-4-pyrimidinyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzothieryl, 3-Ethyl-2-benzothieryl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5- oder 6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5- oder 6-benzimidazolyl.

Der Rest T fehlt vorzugsweise; weiterhin ist T bevorzugt $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Der Rest R^1 ist vorzugsweise A, insbesondere Butyl, ferner bevorzugt Propyl, Pentyl oder Hexyl.

Der Rest R^2 ist vorzugsweise 2'-Cyan-biphenyl-4-methyl, 2'-Carboxy-biphenyl-4-methyl oder 2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl.

Der Rest R^3 ist vorzugsweise Hal, insbesondere Cl.

Der Rest R^4 ist vorzugsweise COOH , ferner bevorzugt COOCH_3 , COOC_2H_5 , CN oder 1H-5-Tetrazolyl.

Der Rest R^5 ist vorzugsweise CN oder 1H-5-Tetrazolyl, ferner bevorzugt COOH , COOCH_3 oder COOC_2H_5 .

Die Reste R^6 , R^7 , R^8 und R^9 bedeuten vorzugsweise jeweils H. Falls sie nicht sämtlich H bedeuten, sind vorzugsweise nur einer oder zwei dieser Reste von H verschieden und bedeuten dann vorzugsweise A (bevorzugt Methyl oder Ethyl), CF_3 , Hal bevorzugt F oder Cl), OH, OA (bevorzugt Methoxy oder Ethoxy), COOR (bevorzugt COOH , COOCH_3 oder COOC_2H_5), NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{A})_2$ (bevorzugt Dimethylamino) oder $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$.

Der Rest R^{10} ist vorzugsweise H, CH_2COOR (bevorzugt CH_2COOH , $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ oder $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), $\text{CH}_2\text{CON}(\text{A})_2$ (bevorzugt $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), CH_2COA (bevorzugt $\text{CH}_2\text{CO-tert-butyl}$), CH_2Ar (bevorzugt Benzyl) oder CH_2Het (bevorzugt $\text{CH}_2\text{-2-thienyl}$).

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen — optisch-aktiven oder optisch-inaktiven — Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formeln I sowie Ia bis Im, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln In bis Id ausgedrückt werden, die den Formeln I sowie Ia bis Im entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei diesen Formeln angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch in In sowie Ian bis Imn R^1 A bedeutet;

in Io sowie Iao bis Imo R^2 2'-Cyan-biphenyl-4-methyl oder 2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl bedeutet;

in Ip sowie Iap bis Imp R^1 A und R^2 2'-Cyan-biphenyl-4-methyl oder 2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl bedeuten.

Weiterhin sind bevorzugt Verbindungen der Formeln:

Iq, Iaq bis Ipq, Ianq bis Imnq, Iaoq bis Imoq, Iapq bis Impq, die den vorgenannten Formeln entsprechen, worin jedoch zusätzlich R^3 Cl bedeutet.

Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen aller vorstehend genannten Formeln, in denen zusätzlich einer oder zwei der Reste R^6 , R^7 , R^8 oder R^9 unabhängig voneinander H, A, CF_3 , Hal, OH, OA, COOR, NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{A})_2$ oder $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, die übrigen dieser Reste H bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; insbesondere aber in der EP-A2-0 468 470 und in der US-PS 4 880 804) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet R^{11} vorzugsweise CHO.

Die Umsetzung von II mit III erfolgt zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z. B. eines Amids wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Phosphorsäurehexamethyltriämid, eines Sulfids wie Dimethylsulfoxid oder eines Nitrokohlenwasserstoffes wie Nitrobenzol, bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 200°, vorzugsweise 80 und 160°.

Verwendet man Aldehyde der Formel II ($\text{R}^{11} = \text{CHO}$), so arbeitet man zweckmäßig in Gegenwart eines Oxydationsmittels wie Natriumdisulfit. Nitrobenzol kann gleichzeitig als Lösungsmittel und als Oxydationsmittel dienen.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind entweder bekannt oder können aus bekannten Vorprodukten in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So sind z. B. Verbindungen der Formel II zugänglich durch Reaktion von Verbindungen, die sonst der Formel II entsprechen, aber an Stelle von R^2 ein H-Atom enthalten, mit Halogeniden der Formeln R^2-Cl oder R^2-Br .

Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I durch Solvolyse (z. B. Hydrolyse) oder Hydrogenolyse aus einem ihrer funktionellen Derivate in Freiheit setzen.

So kann man primäre oder sekundäre Amine der Formel I, worin R^6 , R^7 , R^8 und/oder R^9 NH_2 , NHA oder NHAr bedeuten, aus geschützten Derivaten entsprechend der Formel I, worin jedoch an Stelle dieser Reste $\text{NHQ}-$, NAQ oder NQAr -Gruppen ($\text{Q} =$ Aminoschutzgruppe wie tert-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl) stehen durch Hydrolyse, z. B. mit Salzsäure oder Trifluoressigsäure bzw. durch Hydrogenolyse z. B. an Pd-Kohle bei Drucken zwischen 1 und 200 bar und bei Temperaturen zwischen 0 und 100° in einem inerten Lösungsmittel in Freiheit setzen. Ferner kann man Carbonsäuren der Formel I, worin R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und/oder R^9 COOH bedeuten, erhalten durch Hydrogenolyse entsprechender Benzylester.

Ferner ist es möglich, nach einer der angegebenen Methoden eine Verbindung herzustellen, die der Formel I entspricht, aber an Stelle einer 5-Tetrazolylgruppe eine in 1-Stellung (oder 2-Stellung) funktionell abgewandelte (durch eine Schutzgruppe geschützt) 1H- (oder 2H)-5-Tetrazolylgruppe enthält, und diese Schutzgruppe zum Schluß abzuspalten. Als Schutzgruppen eignen sich beispielsweise: Triphenylmethyl, abspaltbar mit HCl oder

Ameisensäure in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Ether/Dichlormethan/Methanol; 2-Cyanethyl, abspaltbar mit NaOH in Wasser/THF; p-Nitrobenzyl, abspaltbar mit H₂/Raney-Nickel in Ethanol (vgl. EP-A2-0 291 969).

Die Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, z. B. in Analogie zu der Herstellung von I aus II und III, wobei entsprechende funktionell abgewandelte Ausgangsstoffe verwendet werden.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere der Reste R² und/oder R³ und/oder -W=X-Y-Z- in andere Reste R² und/oder R³ und/oder -W=X-Y-Z- umwandelt, z. B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert und/oder freie Amino- und/oder Hydroxygruppen funktionell abwandelt und/oder funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppen durch Solvolyse oder Hydrogenolyse freisetzt und/oder Halogenatome (z. B. durch Hydrolyse mit Salzsäure) durch OH-Gruppen oder (z. B. durch Reaktion mit Kupfer(I)cyanid) durch CN-Gruppen ersetzt und/oder Nitrilgruppen zu COOH-Gruppen oder zu CONH₂-Gruppen hydrolysiert oder mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure, z. B. Natriumazid in N-Methylpyrrolidon oder Trimethylzinnazid in Toluol, zu Tetrazolylgruppen umsetzt.

So kann man beispielsweise freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder freie Hydroxy- und/oder NH-Gruppen mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid oder mit Aldehyden wie Formaldehyd in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie NaBH₄ oder Ameisensäure alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Tetrahydrofuran (THF) und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. So kann z. B. eine Verbindung der Formel I, die eine COOA-Gruppe enthält, in die entsprechende Verbindung der Formel I umgewandelt werden, die statt dessen eine COOH-Gruppe enthält. Estergruppen können z. B. mit NaOH oder KOH in Methanol, Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

In ähnlicher Weise kann ein Halogenatom, insbesondere Cl, hydrolytisch, z. B. mit wässriger HCl-Lösung bei Temperaturen zwischen 20° und Siedetemperatur, durch eine OH-Gruppe ersetzt werden. Steht das Halogenatom benachbart zu einem Ring-N-Atom (z. B. I, -W=X-Y-Z- = -CH=CH-N=CCl-), so erhält man in der Regel das Produkt in der tautomeren Lactamform (I, -W=X-Y-Z- = -CH=CH-NH-CO-).

Umsetzung von Nitrilen der Formel I (R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und/oder R⁹ = CN) mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure führt zu Tetrazolen der Formel I (R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und/oder R⁹ = 1H-5-Tetrazolyl). Bevorzugt verwendet man Trialkylzinnazide wie Trimethylzinnazid in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol bei Temperaturen zwischen 20 und 150°, vorzugsweise zwischen 80 und 140°, oder Natriumazid in N-Methylpyrrolidon bei Temperaturen zwischen etwa 100 und 200°. Anschließend wird die Trialkylzinn-Gruppe abgespalten, entweder durch Behandeln mit Salzsäure, z. B. in Dioxan, oder mit Alkali, z. B. in Ethanol/Wasser, oder mit Ameisensäure, z. B. in Methanol, oder durch Chromatographie an einer Kieselgel-Säule, z. B. mit Ethylacetat/Methanol.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Ethanol, und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pinelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I, die COOH- oder Tetrazolylgruppen enthalten, mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Die Kaliumsalze sind besonders bevorzugt.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen,

ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. Kohlenwasserstoffen wie Propan oder Butan oder Fluorkohlenwasserstoffen wie Heptafluorpropan) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Präparaten, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-PS 4 880 804 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit.

Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 100 mg/kg, insbesondere 1 und 50 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 0,67 g Natriumdisulfid, 0,98 g 1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol (IIa; F. 102°; erhältlich durch Oxydation des entsprechenden Alkohols (EP 0253310, Beispiel 89) mit MnO₂) und 45 ml DMF wird unter Rühren auf 70° erhitzt und 10 Min. bei 70° gehalten. Man gibt 0,32 g 1,2-Phenylendiamin hinzu, kocht 2,5 Std., kühlt ab, versetzt mit Wasser, filtriert den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht erneut mit Wasser, trocknet, reinigt durch Chromatographie (Kieselgel; Ethylacetat-Hexan 1 : 1) und erhält 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol, F. 157°; Rf 0,33 (Ethylacetat/Hexan 1 : 1).

Analog erhält man aus IIa durch Umsetzung mit

3-Chlor-1,2-phenylendiamin

4-Chlor-1,2-phenylendiamin

3-Chlor-4-ethoxy-1,2-phenylendiamin

3-Methyl-1,2-phenylendiamin

4-Methyl-1,2-phenylendiamin

4,5-Dimethyl-1,2-phenylendiamin

4-tert.-Butyl-1,2-phenylendiamin

3-Nitro-1,2-phenylendiamin

4-Nitro-1,2-phenylendiamin

3-Methoxycarbonyl-1,2-phenylendiamin

4-Methoxycarbonyl-1,2-phenylendiamin

3-Ethoxycarbonyl-1,2-phenylendiamin

4-Ethoxycarbonyl-1,2-phenylendiamin

3-Hydroxy-1,2-phenylendiamin

4-Hydroxy-1,2-phenylendiamin

3-Methoxy-1,2-phenylendiamin

4-Methoxy-1,2-phenylendiamin

3-Ethoxy-1,2-phenylendiamin

4-Ethoxy-1,2-phenylendiamin

3,4-Methylenedioxy-1,2-phenylendiamin

4,5-Methylenedioxy-1,2-phenylendiamin

3-Trifluormethyl-1,2-phenylendiamin

4-Trifluormethyl-1,2-phenylendiamin

1,2,3-Triaminobenzol

1,2,4-Triaminobenzol

3-Dimethylamino-1,2-phenylendiamin

4-Dimethylamino-1,2-phenylendiamin

die nachstehenden 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazole:

4-Chlor-

5-Chlor-

4-Chlor-5-ethoxy-

4-Methyl-

5-Methyl-
 5,6-Dimethyl-, F. 185°
 5-tert.-Butyl-
 4-Nitro-, F. 186°
 5 5-Nitro-, Öl, Rf 0,24 (Hexan/Ethylacetat 6 : 4)
 4-Methoxycarbonyl-
 5-Methoxycarbonyl-, F. 105°
 4-Ethoxycarbonyl-
 5-Ethoxycarbonyl-
 10 4-Hydroxy-
 5-Hydroxy-
 4-Methoxy-
 5-Methoxy-
 4-Ethoxy-
 5-Ethoxy-
 15 4,5-Methylenedioxy-
 5,6-Methylenedioxy-
 4-Trifluormethyl-
 5-Trifluormethyl-
 20 4-Amino-
 5-Amino-
 4-Dimethylamino-
 5-Dimethylamino-.

Beispiel 2

Ein Gemisch von 0,3 g IIa, 0,14 g 2-Chlor-3,4-diaminopyridin und 10 ml Nitrobenzol wird 2 Tage bei 140° gerührt. Man dampft ein, chromatographiert den Rückstand (Ethylacetat) und erhält 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-chlor-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, F. 102°.

Analog erhält man aus IIa mit

2,3-Diaminopyridin
 2,3-Diamino-6-methoxy-pyridin
 3,4-Diaminopyridin
 3,4-Diamino-5-chlor-pyridazin
 2,3-Diamino-pyrazin
 2,3-Diamino-5,6-dimethyl-pyrazin
 4,5-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin
 4,5,6-Triamino-pyrimidin
 4,5-Diamino-pyrimidin
 4,5-Diamino-6-chlor-pyrimidin
 2-Chlor-4,5-diamino-pyrimidin
 2,4,5-Triamino-pyrimidin
 2-Dimethylamino-4,5-diamino-pyrimidin
 4-Dimethylamino-5,6-diamino-pyrimidin

die nachstehenden Verbindungen:

2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin
 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin
 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin
 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-7-chlor-1H-imidazo[4,5-c]pyridazin
 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin
 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-hydroxy-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-amino-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-chlor-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-chlor-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-amino-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-dimethylamino-9H-purin
 8-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-dimethylamino-9H-purin.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 0,01 Mol 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-2-butyl-4-chlor-imidazol-5-carbonsäure (vgl. EP 0 253 310, Beispiel 252) und 0,01 Mol 1,2-Phenylendiamin wird portionsweise unter Rühren zu 50 ml POCl₃ gegeben. Man kocht 4 Std., dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol, F. 240°.

Die gleiche Verbindung ist aus 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol (vgl. EP 0 253 310, Beispiel 132) und 1,2-Phenylendiamin analog Beispiel 1 erhältlich.

Beispiel 4

Eine Lösung von 7,51 g 2-[2'-(1-Triphenylmethyl-1H-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol [erhältlich durch Reaktion von 2-Butyl-4-chlorimidazol mit 4-Brommethyl-2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazolyl)-biphenyl zu 2-Butyl-4-chlor-1-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl-5-imidazol und Umsetzung mit 1,2-Phenylendiamin analog Beispiel 1] in 30 ml Dichlormethan und 30 ml Methanol wird mit 20 ml einer Lösung von HCl in Ether versetzt und 3 Std. bei 20° geführt. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält nach chromatographischer Abtrennung des gebildeten Triphenylcarbinols 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol; F. 240°.

Beispiel 5

Ein Gemisch von 0,37 g 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol, 0,82 g Trimethylzinnazid und 20 ml Toluol wird 56 Std. gekocht. Man dampft ein, nimmt den Rückstand in 50 ml methanolischer HCl-Lösung auf, rührt 10 Min. bei 20°, dampft ein, löst (zum Trocknen) erneut in Toluol, dampft ein und chromatographiert das erhaltene 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9 : 1); Rf 0,80; F. 240°.

Analog erhält man aus den entsprechenden 2-[1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazolen die nachstehenden 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazole:

4-Chlor-

5-Chlor-

4-Chlor-5-ethoxy-

4-Methyl-

5-Methyl-

5,6-Dimethyl-, F. 232°

5-tert.-Butyl-

4-Nitro-, F. 142°

5-Nitro-, F. 275°

4-Methoxycarbonyl-

5-Methoxycarbonyl-, F. 171°

4-Hydroxy-

5-Hydroxy-

4-Methoxy-

5-Methoxy-

4-Ethoxy-

5-Ethoxy-

4,5-Methylendioxy-

5,6-Methylendioxy-

4-Trifluormethyl-

5-Trifluormethyl-

4-Amino-

5-Amino-

4-Dimethylamino-

5-Dimethylamino-

Analog erhält man aus den entsprechenden [1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-verbindungen (vgl. Beispiel 2) die nachstehenden Verbindungen:

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-chlor-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, F. > 300° (Zersetzung), Rf 0,06 (Ethylacetat/Methanol 9 : 1)

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-7-chlor-1H-imidazo[4,5-c]pyridazin

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin

2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-hydroxy-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-amino-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-chlor-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-chlor-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-amino-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-2-dimethylamino-9H-purin

8-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-dimethylamino-9H-purin.

Beispiel 6

Eine Lösung von 1 g 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-nitrobenzimidazol in 30 ml Ethanol wird an 1 g Raney-Ni bis zur Aufnahme der berechneten Menge bei 200 und 1 bar hydriert. Man filtriert, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-amino-benzimidazol.

Analog erhält man aus dem 4-Nitro-isomeren das 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-amino-benzimidazol.

Beispiel 7

Eine Lösung von 2,82 g Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 10 ml Dichlormethan wird zugetropft zu einer Lösung von 4,96 g 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-amino-benzimidazol und 1,01 g Triethylamin in 50 ml Dichlormethan bei -50 bis -60°. Man läßt auf 20° erwärmen, gießt in verdünnte Essigsäure und erhält nach üblicher Aufarbeitung 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-trifluormethylsulfonylamino-benzimidazol.

Beispiel 8

Eine Lösung von 4,83 g 2-Amino-8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-9H-purin und 1,15 g Trimethylsilylisocyanat in 40 ml THF wird 1 Std. bei 20° gerührt. Man konzentriert die Lösung, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Ureido-8-[1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-9H-purin.

Beispiel 9

Eine Lösung von 1 g 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-methoxycarbonylbenzimidazol, 20 ml 0,1 N wässriger NaOH-Lösung und 35 ml THF wird 48 Std. bei 20° stehengelassen. Man dampft das THF ab, säuert mit HCl an und erhält nach üblicher Aufarbeitung 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol-5-carbonsäure.

Analog erhält man aus dem 4-Methoxycarbonyl-isomeren die 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol-4-carbonsäure.

Beispiel 10

Man kocht ein Gemisch von 1 g 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-chlor-3H-imidazo[4,5-c]pyridin und 30 ml 15%iger wässriger HCl 4 Std., dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, F. 156°. Die Verbindung liegt in der angegebenen Lactam-Struktur und nicht in der tautomeren Lactim-Struktur (-4-hydroxy-3H-imidazo[4,5-c]pyridin) vor.

Beispiel 11

Eine Lösung von 0,01 Mol 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin in 40 ml DMF wird unter Rühren bei 20° mit 0,011 Mol K-tert.-Butylat versetzt. Nach 45 Min. Rühren wird eine Lösung von 0,01 Mol 2-Thienylmethylchlorid in 25 ml DMF zugetropft. Man rührt noch 16 St. bei 20°, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-(2-thienylmethyl)-2H-imidazo[4,5-c]pyridin.

Analog erhält man die nachstehenden 2-[1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-R¹⁰-3H-imidazo[4,5-c]pyridine:

mit Bromessigsäureethylester:	-5-ethoxycarbonylmethyl-
mit Bromacetamid:	-5-carbamoylmethyl-
mit N-Methyl-bromacetamid:	-5-N-methyl-carbamoylmethyl-
mit N,N-Dimethyl-bromacetamid:	-5-N,N-dimethyl-carbamoyl-methyl-
mit Brom- oder Chloraceton:	-5-(2-oxopropyl)-
mit 1-Brom-2-butanon:	-5-(2-oxobutyl)-
mit 1-Brom-3,3-dimethyl-2-butanon:	-5-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-
mit Phenacylchlorid oder -bromid:	-5-phenacyl-
mit Benzylbromid:	-5-benzyl-
mit 2-Furylmethylchlorid:	-5-(2-furylmethyl)-
mit 5-Isoxazolyl-methylbromid:	-5-(5-isoxazolylmethyl)-.

Beispiel 12

Analog Beispiel 5 erhält man aus den in Beispiel 11 angegebenen 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-R¹⁰-3H-imidazo[4,5-c]pyridinen die nachstehenden 2-[1-(2'-(1H-5-Te-

trazoly]-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4,5-dihydro-4-oxo-5-R¹⁰-3H-imidazo[4,5-c]pyridi-
ne:

5-(2-Thienylmethyl)-

5-Ethoxycarbonylmethyl-

5-Carbamoylmethyl-

5-N-Methyl-carbamoylmethyl-

5-N,N-Dimethyl-carbamoylmethyl-

5-(2-Oxopropyl)-

5-(2-Oxobutyl)-

5-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-

5-Phenacyl-

5-Benzyl-

5-(2-Furylmethyl)-

5-(5-Isoxazolylmethyl)-.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Wirkstoffe der Formel I oder ihre Salze enthalten.

Beispiel A: Tabletten und Dragees

In üblicher Weise werden Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt, die bei Bedarf mit einer üblichen Drageedecke auf Sucrosegrundlage überzogen werden:

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Mikrokristalline Cellulose	278,8 mg
Lactose	110 mg
Maisstärke	11 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Feinteiliges Siliciumdioxid	0,2 mg

Beispiel B: Hartgelatine-Kapseln

Übliche zweiteilige Hartgelatine-Kapseln werden jeweils gefüllt mit

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Lactose	150 mg
Cellulose	50 mg
Magnesiumstearat	6 mg

Beispiel C: Weichgelatine-Kapseln

Übliche Weichgelatine-Kapseln werden mit einem Gemisch aus jeweils 50 mg Wirkstoff und 250 mg Olivenöl gefüllt.

Beispiel D: Ampullen

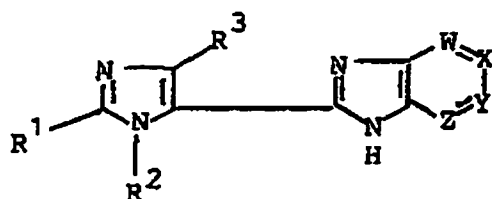
Eine Lösung von 200 g Wirkstoff in 2 kg 1,2-Propandiol wird mit Wasser auf 10 l aufgefüllt und in Ampullen gefüllt, so daß jede Ampulle 20 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel E: Wässrige Suspension für orale Applikation

Eine wässrige Suspension wird in üblicher Weise hergestellt. Die Einheitsdosis (5 ml) enthält 100 mg Wirkstoff, 100 mg Na-Carboxymethylcellulose, 5 mg Na-Benzoeat und 100 mg Sorbit.

Patentansprüche

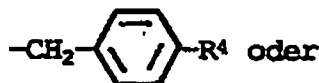
1. Imidazolderivate der Formel I



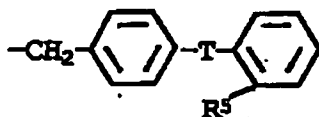
worin

—W=X—Y=Z— —CR⁶=CR⁷—CR⁸=CR⁹, worin eine oder zwei der Gruppen CR⁶ bis CR⁹ auch durch ein N-Atom ersetzt sein kann (können), —CR⁶=CR⁷—NR¹⁰—CO— oder —CO—NR¹⁰—CR⁸=CR⁹—, R¹ A, Cycloalkyl mit 3—7 C-Atomen, OA, SA, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils 2—6 C-Atomen,

R²



oder



R³ H, A, Pf oder Hal,

R⁴ COOR, CN oder 1H-5-Tetrazolyl,

R⁵ COOR, CN, NO₂, NH₂, NHCOCF₃, NHSO₂CF₃ oder 1H-5-Tetrazolyl,

R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, CN, COA, NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHA_r, NH—CO—NH₂, NH—CO—NHA, NH—CO—N(A)₂, NH—CO—NH-Cycloalkyl mit 3—7 C-Atomen in der Cycloalkylgruppe, NH—CO—NH—Ar, NH—COOAr, NH—COO-alk-Ar, NH—COOAr, NHSO₂A, NH—SO₂Pf, NH—SO₂—Ar, oder 1H-5-Tetrazolyl,

R⁶ und R⁷ (zusammen), R⁷ und R⁸ (zusammen) oder R⁸ und R⁹ (zusammen) auch —O—CH₂—O—, R¹⁰ H, CH₂COOR, CH₂CONH₂, CH₂CONHA, CH₂CON(A)₂, CH₂COA, CH₂COAr, CH₂Ar oder CH₂Het,

die Reste R unabhängig voneinander H oder A,

T fehlt, —NR—CO—, CO—NR— oder —CH=CH—,

A Alkyl mit 1—6 C-Atomen,

Pf Perfluoralkyl mit 1—6 C-Atomen,

-alk- eine Alkylengruppe mit 1—4 C-Atomen,

Ar eine unsubstituierte oder eine ein- oder zweifach durch A, Pf, Hal, OH, OA, COOR, CN, NO₂, NH₂, NHA und/oder N(A)₂ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N—, O— und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann und

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,

sowie ihre Salze.

2. a) 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol;

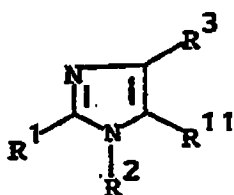
b) 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-benzimidazol;

c) 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-nitro-benzimidazol;

d) 2-[1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-5-nitro-benzimidazol;

e) 2-[1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-4-chlor-5-imidazolyl]-4-nitro-benzimidazol.

3. Verfahren zur Herstellung von Imidazolderivaten der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



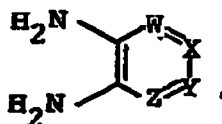
II

worin

R¹¹ COOH oder CHO bedeutet und

R¹, R² und R³ die angegebene Bedeutung haben,

oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einer Verbindung der Formel III



III

worin

—W=X—Y=Z— die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, wobei man im Falle R¹¹ = CHO in Gegenwart eines Oxydationsmittels arbeitet,

oder daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R² und/oder R³ und/oder

—W=X—Y=Z— in einen oder mehrere andere Reste R^2 und/oder R^3 und/oder —W=X—Y=Z— umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Krankheiten.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

- Leerseite -



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 43 18 813 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 43 18 813.3
㉑ Anmeldetag: 7. 6. 93
㉒ Offenlegungstag: 8. 12. 94

⑤1 Int. Cl.⁵:
C 07 D 471/04
C 07 D 271/06
C 07 D 285/08
C 07 D 285/12
C 07 D 249/08
C 07 D 233/72
C 07 D 291/04
A 61 K 31/44
// (C07D 471/04,
213:00,235:00)

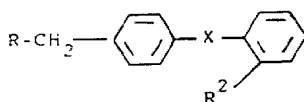
DE 43 18 813 A 1

㉑1 Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

㉑2 Erfinder:
Oßwald, Mathias, Dr., 64673 Zwingenberg, DE;
Mederski, Werner, Dr., 64390 Erzhausen, DE; Dorsch,
Dieter, Dr., 64372 Ober-Ramstadt, DE; Schelling,
Pierre, Prof. Dr., 64367 Mühlthal, DE; Beier, Norbert,
Dr., 64354 Reinheim, DE; Lues, Ingeborg, Dr., 64297
Darmstadt, DE; Minck, Klaus-Otto, Dr., 64372
Ober-Ramstadt, DE

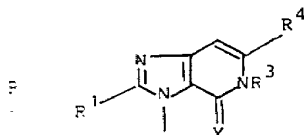
⑤4 Imidazopyridine

⑤7 Neue Imidazopyridinderivate der Formel I



I

worin

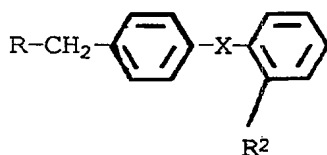


bedeutet und R¹, R², R³, R⁴, X und Y die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Salze zeigen Angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können zur Behandlung von Hypertension, Aldosteronismus, Herzinsuffizienz und erhöhtem Augeninnendruck sowie von Störungen des Zentralnervensystems verwendet werden.

DE 43 18 813 A 1

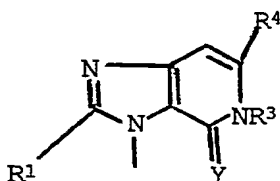
Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Imidazopyridinderivate der Formel I



I

worin



R^1 A, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl- C_kH_{2k} - oder C_1-C_6 -Alkyl, worin eine CH_2 -Gruppe durch O oder S ersetzt ist,

R^2 $-SO_2NH-COOR^5$, $-SO_2NH-COR^5$, $-SO_2NH-SO_2R^5$, $-SO_2NH-CONR^5R^6$, $-C(NH_2)=NOH$,

4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl,

4,5-Dihydro-5-thio-1,2,4-oxadiazol-3-yl,

2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl,

2,2-Dioxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl,

2,3-Dihydro-3-oxo-1,2,4-oxadiazol-5-yl,

2,5-Dihydro-2,5-dioxo-1H-imidazol-4-yl,

4,5-Dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-yl,

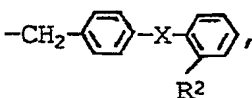
4,5-Dihydro-5-thio-1H-1,2,4-triazol-3-yl,

2,3-Dihydro-2-oxo-1,3,4-thiadiazol-5-yl oder

4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-thiadiazol-3-yl,

R^3 H, R^{11} , unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch $COOH$, $COOA$, CN , NO_2 , NR^9R^{10} , $NHCOR^{11}$,

$NHSO_2R^{11}$, Hal und/oder Ar substituiertes C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, $-C_nH_{2n}-R^{12}$, $CHR^{13}-C_kH_{2k}-R^{14}$ oder



R^4 H oder Hal,

R^5 und R^6 jeweils H, eine C_1-C_6 -Alkylgruppe, worin auch eine CH_2 -Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann oder eine zusätzliche C-C-Doppelbindung enthalten sein kann und welche zusätzlich durch OH, OR^7 , Ar, Het^2 , NR^7R^8 , NR^7-COOR^8 , $NR^7-COO-C_tH_{2t}-Ar$, $NR^7-COO-C_tH_{2t}-Het^2$ und/oder $COOR^7$ substituiert sein kann, C_3-C_8 -Cycloalkyl, Ar oder Het^2 ,

R^7 und R^8 jeweils A, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl- C_kH_{2k} - oder C_1-C_6 -Alkyl, worin eine CH_2 -Gruppe durch O oder S ersetzt ist,

R^9 und R^{10} jeweils H, A, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl, Ar, ArC_nH_{2n} - oder Het^2 ,

R^9 auch $-CH_2COOA$, $-SO_2-A$ oder $-SO_2-Ar$,

R^9 und R^{10} zusammen auch eine Alkylkette mit 2-5 C-Atomen, die ein- oder mehrfach durch Carbonylsauerstoff, Ar, Het^2 , $-CO-Ar$, $-COOA$, $-CO-N(A)_2$, $-CH_2OH$, SO_2-Ar und/oder $-NH-CO-A$ substituiert und/oder durch O oder durch $-NR^{19}$ unterbrochen sein kann,

R^{11} C_1-C_5 -Alkyl, worin auch ein oder mehrere H-Atom(e) durch F ersetzt sein können,

R^{12} C_3-C_8 -Cycloalkyl, CN , $COOA$, $COOH$, Ar, Het^1 , Het^2 , 1H-5-Tetrazolyl, $-CO-NR^9R^{10}$, $-CO-R^{11}$, $-CO-Ar$, $-CO-Het^2$, $-CO-R^{17}$, $-C(=NR^{15})-A$, $-C(=NR^{15})-Het^2$, S $(O)_m-A$, $-S(O)_m-Ar$, $-S(O)_m-Het^2$, $-SO_2-NH-Het^2$ oder $-SO_2-OR^{18}$,

R^{13} $COOH$, $COOA$, CN , NO_2 , $NHCOR^{14}$, $NHSO_2R^{14}$ oder 1H-5-Tetrazolyl,

R^{14} Ar oder Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen,

R^{15} H, OH, CN , R^{16} , OR^{16} oder OAr,

R^{16} A, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl,

R^{17} $-NH-CHR^{18}-COOH$, $-NH-CHR^{18}-COOA$, $-CH_2S(O)_m-Ar$, $-CH_2-COOA$, $-C_nH_{2n}-NO_2$, $C_nH_{2n}-NR^9R^{10}$ oder $C_nH_{2n}-NHCOOA$,

R¹⁸ H oder A,

R¹⁹ H, A, Ar, COOA, Het² oder SO₂-Ar,

X fehlt, -NH-CO- oder -CO-NH-,

Y O oder S,

A C₁-C₆-Alkyl,

Ar eine unsubstituierte oder eine durch R¹¹, OH, OR¹¹, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHCOR¹¹, NHCOOA, NHSO₂R¹¹, Hal und/oder 1H-5-Tetrazolyl mono- oder disubstituierte Phenylgruppe,

Het¹ einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der einfach durch Carbonylsauerstoff oder =NR¹⁵ und/oder dessen Ring-N-Atom(e) jeweils durch A oder Ar substituiert sein kann (können),

Het² einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

k 0, 1, 2, 3 oder 4,

m 0, 1 oder 2,

n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und

t 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,

sowie ihre Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A2-0400 974 bekannt.

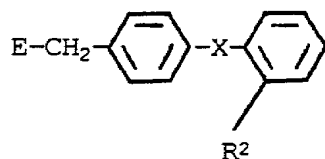
Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können daher als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Therapie von Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankheiten, vor allem zur Behandlung der angiotensin II-abhängigen Hypertension, des Aldosteronismus, der Herzinsuffizienz und des erhöhten Augeninnendrucks sowie von Störungen des Zentralnervensystems eingesetzt werden, ferner von Hypertrophie und Hyperplasie der Blutgefäße und des Herzens, Angina pectoris, Herzinfarkt, Schlaganfall, Restenosen nach Angioplastie oder By-pass-Operationen, Arteriosklerose, Glaukomen, macularer Degeneration, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörungen, z. B. Nierenversagen, Nephropathia diabetica, Retinopathia diabetica, Psoriasis, angiotensin II-vermittelten Störungen in weiblichen Fortpflanzungsorganen, Wahrnehmungsstörungen, z. B. Demenz, Amnesie, Gedächtnisfunktionsstörungen, Angstzuständen, Depression und/oder Epilepsie.

Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie sie z. B. in der US-PS 4 880 804, der US-PS 5 036 048 und der WO 91/14367 beschrieben sind, ferner von A.T. Chiu et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867-874 (1989), und von P.C. Wong et al., ibid. 252, 719-725 (1990; in vivo, an Ratten).

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel 1 und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel II



II

worin

E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

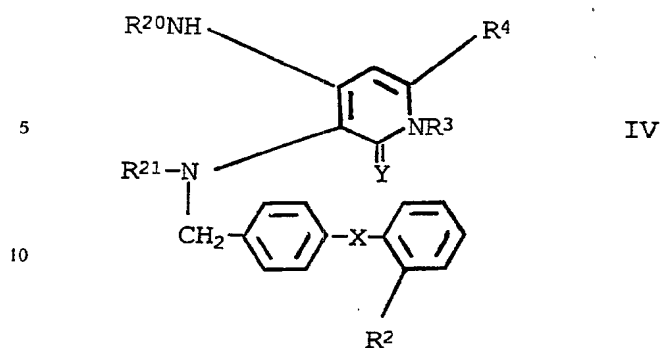
R² und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel III

H-R III

worin

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt oder

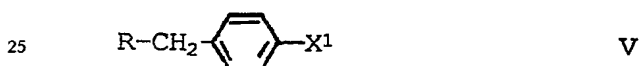
(b) eine Verbindung der Formel IV



20

25

worin
 $R^{20} R^1 - CO$ oder H und
 $R^{21} H$ (falls $R^{20} R^1 - CO$ ist) oder $R^1 - CO$ (falls $R^{20} H$ ist) bedeuten und
 R^1, R^2, R^3, R^4, X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
 mit einem cyclisierenden Mittel behandelt, oder
 (c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $X - NH - CO -$ oder $- CO - NH -$ bedeutet,
 eine Verbindung der Formel V



30

worin
 $X^1 NH_2$ oder $COOH$ bedeutet und
 R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat oder ein reaktionsfähiges Derivat dieser Verbindung mit
 einer Verbindung der Formel VI



40

45

50

worin
 $X^2 COOH$ (falls $X^1 NH_2$ ist) oder NH_2 (falls $X^1 COOH$ ist) bedeutet und
 R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbindung umgesetzt oder
 (d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $R^2 - C(NH_2) = NOH$ bedeutet, eine Verbindung,
 die der Formel I entspricht, aber an Stelle des Restes R^2 eine CN -Gruppe trägt, mit Hydroxylamin umgesetzt
 oder
 (e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $R^2 - SO_2NH - COOR^5$, $- SO_2NH - COR^5$,
 $- SO_2NH - SO_2R^5$ oder $- SO_2NH - CONR^5R^6$ bedeutet, eine Verbindung, die der Formel I entspricht,
 aber an Stelle des Restes R^2 eine $- SO_2NH_2$ -Gruppe trägt, mit einer Verbindung der Formel $E - COOR^5$,
 $E - COR^5$, $E - SO_2R^5$, $E - CONR^5R^6$ oder $O = C = NR^5$ umgesetzt oder
 (f) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem
 solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

55

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R, R^2 und/oder R^3 , in einen oder
 mehrere andere Reste R, R^2 und/oder R^3 umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer
 Salze umwandelt.

60

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R^1 bis $R^{21}, X, Y, A, Ar, Het^1, Het^2, Hal, k, m, n, t, E, X^1$
 und X^2 die bei den Formeln I bis VIII angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes
 angegeben ist.

65

In den vorstehenden Formeln hat A 1–6, vorzugsweise 1,2,3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise
 Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2-
 oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-,
 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3-3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl,
 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, ferner
 1-Pentenyl oder 1-Hexenyl. Alkynyl steht vorzugsweise für Ethinyl, 1- oder 2-Propinyl, ferner 1-Butinyl, 1-Pentinyl
 oder 1-Hexinyl. Falls mehrere Reste A , Alkenyl oder Alkynyl in einer Verbindung der Formel I vorhanden
 sind, so können sie gleich oder voneinander verschieden sein.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

R ist ein von 3H-Imidazo[4,5-c]pyridin ("3H-IP") abgeleiteter Rest, genauer 2-R¹-4-(thi)oxo-5-R³-6-R⁴-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl.

Ar ist vorzugsweise unsubstituiertes, ferner — wie angegeben — monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Trifluormethoxyphenyl, o-, in- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Trifluoracetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylamino, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylamino, o-, m- oder p-Methylsulfonamidophenyl, o-, in- oder p-Trifluormethylsulfonamidophenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-phenyl, ferner bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl.

Het¹ ist vorzugsweise Tetrahydro-2- oder -3-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidiny, 2-, 3-, 4- oder 5-Oxazolidiny, 2-, 3-, 4- oder 5-Thiazolidiny, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Imidazolidiny, 2-, 3- oder 4-Tetrahydro-pyran, 2-, 3- oder 4-Tetrahydrothiopyran, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholiny, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1-Methyl-2- oder -3-pyrrolidiny, 1-Methyl-2-, -3- oder -4-piperidiny, 4-Methyl-2- oder -3-morpholiny, 1-Methyl-2-, -3- oder -4-piperazinyl, 1-Phenyl-2- oder -3-pyrrolidiny, 1-Phenyl-2-, -3- oder -4-piperidiny, -4-Phenyl-2- oder -3-morpholiny, 1-Phenyl-2-, -3- oder -4-piperazinyl, 2-Oxo-3-, -4- oder -5-oxazolidiny, 2-Oxo-3-, -4- oder -5-thiazolidiny, 2-Oxo-1-, -3-, -4- oder -5-imidazolidiny, 2, 4-Dioxo-1-, -3- oder -5-imidazolidiny, 2-Oxo-3-phenyl-4- oder -5-oxazolidiny, 2-Oxo-3-o-, -m- oder -p-tolyl-4- oder -5-oxazolidiny, 2-Hydroxyimino-3-, -4- oder -5-oxazolidiny, 2-Methoxyimino-3-, -4- oder -5-oxazolidiny, 2-Hydroxyimino-4-oxo-3- oder -5-oxazolidiny, 2-Methoxyimino-4-oxo-3- oder -5-oxazolidiny.

Het² ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidiny, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 2,1,5-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 1H-1-, -2-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 3H-2-, -3-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 1H-1-, -2-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl, 3H-2-, -3-, -4-, -5- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl.

In den Begriff "Het²" eingeschlossen sind auch die homologen Reste, in denen der heteroaromatische Ring durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, A-Gruppen, vorzugsweise Methyl- und/oder Ethylgruppen substituiert ist, z. B. 3-, 4- oder 5-Nethyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 2- oder 3-Methyl-1-pyrrolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-pyrrolyl, 3,5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-1-imidazolyl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 4- oder 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3- oder 5-Methyl-4-isoxazolyl, 3- oder 4-Methyl-5-isoxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 4- oder 5-Ethyl-2-thiazolyl, 2- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2- oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 4-Methyl-2-pyrimidiny, 4,5-Dimethyl-2-pyrimidiny, 2-, 5- oder 6-Methyl-4-pyrimidiny, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidiny, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzothienyl, 3-Ethyl-2-benzothienyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5- oder 6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5- oder 6-benzimidazolyl.

Die Gruppen —C_kH_{2k}—, —C_nH_{2n}— und —C_tH_{2t}— sind vorzugsweise geradkettig und stehen somit bevorzugt für —(CH₂)_n—, —(CH₂)_k— und —(CH₂)_t—, insbesondere für —CH₂—, ferner für —CH₂CH₂—, —(CH₂)₃—, —(CH₂)₄—, —(CH₂)₅— oder —(CH₂)₆—, aber auch z. B. für —CH(CH₃)—, —CH₂—CH(CH₃)— oder —C(CH₃)₂—. Der Parameter k kann bevorzugt auch 0 sein, so daß die Gruppe —C_kH_{2k} fehlt.

Der Rest R¹ ist vorzugsweise geradkettig und steht bevorzugt für A, insbesondere Ethyl, Propyl oder Butyl, ferner Methyl, Pentyl oder Hexyl, sowie für Cycloalkyl mit 3–7 C-Atomen, insbesondere Cyclopropyl, ferner Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, weiterhin insbesondere für Alkenyl mit vorzugsweise 3–6 C-Atomen, vor allem Allyl oder 1-Propenyl, ferner 1-Butenyl, 1-Pentenyl oder 1-Hexenyl; für Alkiny, mit vorzugsweise 3–6 C-Atomen, vor allem Propargyl oder 1-Propinyl, ferner 1-Butinyl, 1-Pentinyl oder 1-Hexinyl; für Cycloalkylalkyl mit vorzugsweise 4–8 C-Atomen, vor allem Cyclopropylmethyl, 1- oder 2-Cyclopropylethyl, ferner Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl; für Alkoxy mit vorzugsweise 1–4 C-Atomen wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isobutoxy; für Alkoxyalkyl mit vorzugsweise 2–5 C-Atomen wie Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, 2-Ethoxyethyl; für Alkylthio mit vorzugsweise 1–4 C-Atomen wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio, Isobutylthio; für Alkylthioalkyl mit vorzugsweise 2–5 C-Atomen wie Methylthiomethyl, Ethylthiomethyl, Propylthiomethyl, 2-Methylthioethyl, 3-Methylthiopropyl, 2-Ethylthioethyl.

Der Rest R² ist vorzugsweise —SO₂NH—COOR⁵, insbesondere —SO₂NH—COOA; —SO₂NH—CO—R⁵, insbesondere —SO₂NH—COAr wie —SO₂NH—COC₆H₅; —SO₂NH—CONR⁵R⁶, insbesondere —SO₂NH—CO—NHAr wie —SO₂NH—CO—NHC₆H₅ oder —SO₂NH—CO—NHCH₂Het² wie —SO₂NH—CO—NHCH₂-(2-pyridyl). Der Rest R² ist ferner vorzugsweise 4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, ferner bevorzugt 4,5-Dihydro-5-thio-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl, 2, 2-Dioxo-3H-1,2,3,5-oxat-

hiadiazol-4-yl oder 4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-thiadiazol-3-yl.

Der Rest R^2 steht bevorzugt für H; R^{11} , insbesondere CH_3 , CF_3 , C_2H_5 , C_2F_5 , CH_2CF_3 , $CH_2CH_2CF_3$; Ar — C_2 — C_6 -alkenyl, z. B. Cinnamyl; im "Alkenyl"-Teil durch COOA substituiertes Ar — C_2 — C_6 -alkenyl, z. B. 3-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-2-propen-1-yl; — $C_nH_{2n} - R^{12}$ (im einzelnen bevorzugt für — $CH_2 - R^{12}$), insbesondere für — $C_nH_{2n} - C_3 - C_8$ -cycloalkyl (wie Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, — $C_nH_{2n} - CN$ (wie Cyanmethyl, 2-Cyanethyl, 3-Cyanpropyl), — $C_nH_{2n} - COOA$ (wie Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonylethyl, 2-Ethoxycarbonyl-ethyl), — $C_nH_{2n} - COOH$ (wie Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, 3-Carboxypropyl), — $C_nH_{2n} - Ar$ (wie Benzyl, 1- oder 2-Phenylethyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Phenylbutyl, o-, m- oder p-Fluorbenzyl, (bevorzugt) o-, m- oder p-Chlorbenzyl, o-, m- oder p-Brombenzyl, o-, m- oder p-Methylbenzyl, o-, m- oder p-Trifluormethylbenzyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylbenzyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylbenzyl, o-, m- oder p-Cyanbenzyl, o-, m- oder p-Carboxybenzyl, o-, m- oder p-Nitrobenzyl, o-, m- oder p-Aminobenzylo-, m- oder p-Trifluoracetamidobenzylo-, m- oder p-Trifluormethylsulfonamidobenzylo-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-benzyl, 2-Chlor-6-nitrobenzyl); — $C_nH_{2n} - Het^1$ (bevorzugt — $CH_2 - Het^1$ wie — CH_2 -(2-oxo-3-Ar-5-oxazolidinyl), z. B. 2-Oxo-3-m-tolyl-5-oxazolidinylmethyl); — $C_nH_{2n} - Het^2$ (bevorzugt — $CH_2 - Het^2$ wie 2- oder 3-Furylmethyl, 2- oder 3-Thienylmethyl, 5-Isoxazolylmethyl, 5-Methyl-3-isoxazolylmethyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl, Pyrazinylmethyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinylmethyl, 3- oder 4-Pyridazinylmethyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofurylmethyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiénylmethyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolylmethyl); — $C_nH_{2n} - (1H-5-Tetrazolyl)$ (wie 1H-5-Tetrazolyl-methyl, 2-(1H-5-Tetrazolyl)-ethyl, 3-(1H-5-Tetrazolyl)-propyl; — $C_nH_{2n} - CONR^9R^{10}$ (worin n bevorzugt 1 oder 2, R^9 bevorzugt H oder A und R^{10} bevorzugt H, A, Ar, ArC_nH_{2n} oder Het^2 bedeuten, wie Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, N-Methyl-carbamoylmethyl, 2-N-Methylcarbamoylethyl, N-Ethyl-carbamoylmethyl, N-Propyl-carbamoylmethyl, N-Isopropyl-carbamoylmethyl, N-Butyl-carbamoylmethyl, N-Isobutyl-carbamoylmethyl, N-sek.-Butyl-carbamoylmethyl, N-tert.-Butyl-carbamoylmethyl, N,N-Dimethyl-carbamoylmethyl, 2-N,N-Dimethyl-carbamoylethyl, N-Methyl-N-ethyl-carbamoylmethyl, N,N-Diethyl-carbamoylmethyl, N,N-Dipropyl-carbamoylmethyl, N,N-Diisopropyl-carbamoylmethyl, N,N-Dibutyl-carbamoylmethyl; ferner z. B. Pyrrolidinocarbonylmethyl, Piperidinocarbonylmethyl, Morpholinocarbonylmethyl; — $C_nH_{2n} - CO - NHAr$, z. B. N-Phenyl-carbamoylmethyl, 2-N-Phenyl-carbamoylethyl, N-o-, -m- oder -p-Tolyl-carbamoylmethyl, N-o-, -m- oder -p-Trifluormethylphenyl-carbamoylmethyl, N-o-, -m- oder -p-Carboxyphenyl-carbamoylmethyl, N-o-, -m- oder -p-Ethoxycarbonylphenyl-carbamoylmethyl, N-o-, -m- oder -p-Fluorphenyl-carbamoylmethyl, N-o-, -m- oder -p-Chlorphenyl-carbamoylmethyl, N-(2, 3-, N-(2,4-, N-(2,5-, N-(2,6-, N-(3,4- oder N-(3,5-Dimethylphenyl)-carbamoylmethyl, 2-N-(2,3-, 2-N-(2,4-, 2-N-(2,5-, 2-N-(2,6-, 2-N-(3,4- oder 2-N-(3,5-Dimethylphenyl)-carbamoylethyl; — $C_nH_{2n} - CO - NH - Het^2$, z. B. N-(2-, N-(3- oder N-(4-Pyridyl)-carbamoylmethyl, 2-N-(2-Pyridyl)-carbamoylethyl, N-(2- oder N-(3-Thienyl)-carbamoylmethyl; — $C_nH_{2n} - CO - NAAr$, z. B. N-Methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl, 2-N-Methyl-N-phenyl-carbamoylethyl, N-Ethyl-N-phenyl-carbamoylmethyl; — $C_nH_{2n} - CO - NA$ ($C_nH_{2n} - Ar$), z. B. N-Methyl-N-benzyl-carbamoylmethyl, N-Methyl-N-(2-phenylethyl)-carbamoylmethyl, N-Methyl-N-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-carbamoylmethyl, 2-N-Methyl-N-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-carbamoylethyl; — $C_nH_{2n} - CO - N(Ar)_2$, z. B. N,N-Diphenylcarbamoylmethyl); — $C_nH_{2n} - CO - R^{11}$ (bevorzugt — $CH_2 - CO - R^{11}$ wie 2-Oxopropyl, 2-Oxobutyl, 3-Methyl-2-oxobutyl, 3, 3-Dimethyl-2-oxobutyl, 3,3,3-Trifluor-2-oxopropyl, 3,3,4,4,4-Pentafluor-2-oxobutyl; — $C_nH_{2n} - CO - Ar$ (bevorzugt — $CH_2 - CO - Ar$ wie Phenacyl (= 2-Oxo-2-phenyl-ethyl), o-, m- oder p-Methylphenacyl, o-, m- oder p-Ethylphenacyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenacyl, o-, m- oder p-Methoxyphenacyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenacyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenacyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenacyl, o-, m- oder p-Carboxyphenacyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenacyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenacyl, o-, m- oder p-Cyanphenacyl, o-, m- oder p-Nitrophenacyl, o-, m- oder p-Aminophenacyl, o-, m- oder p-Acetamidophenacyl, o-, m- oder p-Trifluoracetamidophenacyl, o-, m- oder p-Methylsulfonamidophenacyl, o-, m- oder p-Trifluormethylsulfonamidophenacyl, o-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-phenacyl); — $C_nH_{2n} - CO - Het^2$ (bevorzugt — $CH_2 - CO - Het^2$ wie 2-Furylmethyl, 2-Thenoylmethyl, Picolinoylmethyl, Nicotinoylmethyl, Isonicotinoylmethyl, Pyrazin-carbonylmethyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidin-carbonylmethyl, 3- oder 4-Pyridazin-carbonylmethyl, Benzofuran-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-carbonylmethyl, Benzothio-phen-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-carbonylmethyl, Indol-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-carbonylmethyl); — $C_nH_{2n} - CO - CH_2 - NO_2$, z. B. 3-Nitro-2-oxopropyl, 4-Nitro-3-oxopropyl; — $(CH_2)_t - CO - C_nH_{2n} - NH - COOA$, z. B. 4-BOC-amino-2-oxobutyl, 5-BOC-amino-2-oxopentyl, 6-BOC-amino-2-oxohexyl; — $C_nH_{2n} - CO - C_nH_{2n} - NH_2$, z. B. 3-Amino-2-oxopropyl, 4-Amino-2-oxobutyl, 5-Amino-2-oxopentyl, 6-Amino-2-oxohexyl, 4-Amino-3-oxobutyl; — $C_nH_{2n} - CO - NH - SO_2Ar$, z. B. N-Phenylsulfonylcarbamoylmethyl; — $C_nH_{2n} - C (=NR^{15}) - A$ (bevorzugt — $CH_2 - C (=NR^{15}) - A$ wie — $CH_2 - (=NOH) - CH_3$, — $CH_2 - C (=NOCH_3) - C(CH_3)_3$); — $C_nH_{2n} - S - A$, z. B. Methylthiomethyl; — $C_nH_{2n} - SO - A$, z. B. Methylsulfinylmethyl; — $C_nH_{2n} - SO_2 - A$, z. B. Methylsulfonylmethyl; — $C_nH_{2n} - S - Ar$, z. B. Phenylthio-methyl; — $C_nH_{2n} - SO - Ar$, z. B. Phenylsulfinyl-methyl; $C_nH_{2n} - SO - Ar$, z. B. Phenylsulfonyl-methyl; — $C_nH_{2n} - S - Het^2$, z. B. (2-Thienyl)-thiomethyl; — $C_nH_{2n} - SO - Het^2$, z. B. (2-Pyridyl)-sulfinylmethyl; — $C_nH_{2n} - SO_2 - Het^2$, z. B. (2-, (3- oder (4-Pyridyl)-sulfonylmethyl; — $CH(COOA) - Ar$, z. B. α -Methoxycarbonylbenzyl, α -Ethoxycarbonylbenzyl, α -Isopropoxycarbonylbenzyl. Weiterhin kann der Rest R^3 auch

— $CH_2 -$ — $X - R_2$

bedeuten.

Der Rest R^5 ist vorzugsweise A, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl; Ar, insbesondere Phenyl; Het^2 -alkyl, insbesondere 2-, 3- oder 4-Pyridyl-methyl; oder Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl.

Der Rest R^6 ist vorzugsweise H, ferner A.

Die Reste R^7 und R^8 sind vorzugsweise jeweils A.

Die Reste R^9 und R^{10} stehen vorzugsweise für H oder A, R^9 steht zusätzlich bevorzugt für Ar, $Ar-C_nH_{2n}$ oder Het².

Weitere bevorzugte Gruppen $-NR^9R^{10}$ sind diejenigen, in denen R^9 und R^{10} zusammen eine Alkylenkette mit 2–5 C-Atomen bedeuten, die wie angegeben substituiert und/oder durch O oder durch $-NR^{19}-$ unterbrochen sein kann. Besonders bevorzugte Gruppen $-NR^9R^{10}$ dieser Art sind z. B. Aziridino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, 2-Oxo-pyrrolidino, 2-Alkoxy-carbonyl-pyrrolidino (worin die Alkoxygruppe 1–4 C-Atome enthält) wie 2-Methoxycarbonyl-pyrrolidino oder 2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidino, 2- oder 3-Alkanoylamino-pyrrolidino wie 2- oder 3-Acetamido-pyrrolidino, 2-, 3- oder insbesondere 4-Oxo-piperidino, 2-, 3- oder insbesondere 4-Ar-piperidino wie 2-, 3- oder 4-Phenyl-piperidino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Methoxyphenyl-piperidino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Nitrophenyl-piperidino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Chlorphenyl-piperidino, 3-Hydroxymethyl-4-p-chlorphenyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-(2-Thienyl)-piperidino, 2-, 3- oder 4-N,N-Dimethyl-carbamoyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-N,N-Diethylcarbamoyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-Benzoyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-p-Methoxybenzoyl-piperidino, 4-Methylpiperazino, 4-Phenyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Methoxyphenyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Nitrophenyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Chlorphenyl-piperazino, 4-(2-Pyrimidinyl)-piperazino, 4-Methoxycarbonyl-piperazino, 4-Ethoxycarbonyl-piperazino, 4-BOC-piperazino, 4-Phenylsulfonyl-piperazino, 4-p-Tolylsulfonyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Fluorphenylsulfonyl-piperazino.

Der Rest R^{11} enthält bevorzugt 1-, 2- oder 3-C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 3,3,3-Trifluorpropyl. Falls eine Verbindung der Formel I zwei Reste R^5 enthält, so können diese gleich oder voneinander verschieden sein.

R^{12} ist vorzugsweise Ar, $-COOA$, $-COOH$ oder $-CO-NR^9R^{10}$, ferner bevorzugt $-CO-R^{11}$, $-CO-Ar$, $-CO-R^{17}$ oder $-C(=NR^{15})-A$.

R^{13} ist vorzugsweise $COOH$ oder $COOA$.

R^{14} ist vorzugsweise Ar, insbesondere Phenyl.

R^{15} ist vorzugsweise OH oder OR^{16} , insbesondere OA.

R^{16} ist vorzugsweise A.

R^{17} ist vorzugsweise $-C_nH_{2n}-NO_2$ oder $-C_nH_{2n}-NR^9R^{10}$, insbesondere $C_nH_{2n}NH_2$.

R^{18} ist vorzugsweise H, ferner A mit 1-4 C-Atomen.

R^{19} ist vorzugsweise H oder A.

Der Parameter k ist vorzugsweise 0 oder 1. Der Parameter m ist vorzugsweise 0 oder 2. Der Parameter n ist vorzugsweise 1, ferner bevorzugt 2, 3 oder 4.

Der Rest X fehlt vorzugsweise oder bedeutet $-NH-CO-$ oder $-CO-NH-$.

Der Rest Y ist vorzugsweise O, aber auch S.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen – optisch-aktiven oder optisch-inaktiven – Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch:

in Ia X fehlt;

in Ib $X-NH-CO-$ bedeutet;

in Ic $X-CO-NH-$ bedeutet.

Verbindungen der Formel Ia sind besonders bevorzugt.

Weiterhin sind bevorzugt:

Verbindungen der Formeln Id sowie Iad bis Icd, die den Verbindungen der Formeln I sowie Ia bis Ic entsprechen, worin jedoch zusätzlich Y ein O-Atom bedeutet;

Verbindungen der Formeln Ie, Iae bis Ide, sowie Iade bis Icd, die den Formeln I, Ia bis Id sowie Iad bis Icd entsprechen, worin jedoch zusätzlich R^4 H bedeutet;

Verbindungen der Formeln If, Iaf bis Ief, Iae bis Idef sowie Iadef bis Icd, die den Formeln I, Ia bis Ie, Iae bis Ide sowie Iade bis Icd entsprechen, worin jedoch zusätzlich R^2

(a) $-SO_2NH-COOA$,

(b) $-SO_2-NH-CO-Ar$,

(c) $-SO_2-NH-CO-Cyclopropyl$, oder

(d) 4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl bedeutet.

Unter diesen sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, worin R^1 A oder Alkenyl mit jeweils 3–6 C-Atomen oder Cyclopropyl bedeutet.

Weitere bevorzugte Gruppen von Verbindungen entsprechen der Formel I sowie den anderen vorstehend genannten Formeln, worin jedoch der Rest R^3 folgende Bedeutungen hat:

(a) alkenyl-Ar mit 2–6 C-Atomen im "alkenyl"-Teil,

(b) $-C_nH_{2n}-R^{12}$,

(c) $-C_nH_{2n}-Ar$,

- (d) $-C_nH_{2n}-CO-NR^9R^{10}$,
 (e) $-CH_2-CO-NR^9R^{10}$, worin R^9 und R^{10} jeweils H, A oder Phenyl bedeuten,
 (f) $-CH_2-CO-NR^9R^{10}$, worin R^9 und R^{10} zusammen eine Alkylenkette mit 2–5 C-Atomen bedeuten, die ein- oder mehrfach durch Carbonylsauerstoff, Ar, Het², $-CO-Ar$, $-COOA$, $-CO-N(A)_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2-Ar$ und/oder $-NH-CO-A$ substituiert und/oder durch O oder durch $-NR^{19}$ unterbrochen sein kann,
 (g) $-CH_2-CO-NR^9R^{10}$, worin $-NR^9R^{10}$ Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino bedeutet,
 (h) H,
 (i) A,
 (j) $-CH_2Ar$,
 (k) $-CH_2COOH$,
 (l) $-CH_2COOA$,
 (m) $-CH_2-CO-Ar$,
 (n) $-CH_2$ -thienyl,
 (o) Cinnamyl,
 (p) $-CH(COOA)-Ar$,
 (q) $-CH_2-S(O)_m-Ar$,
 (r) $-CH_2-S-Ar$,
 (s) $-CH_2-SO_2Ar$.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; insbesondere aber in der EP-A2-0 430 709 und in der US-PS 4 880 804) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe, insbesondere diejenigen der Formel IV, können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

(a) Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Besonders die Biphenylderivate der Formel I (worin X fehlt) sind auf diesem Wege gut erhältlich.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet E vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1–6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung von II mit III erfolgt zweckmäßig, indem man zunächst III durch Behandeln mit einer Base in ein Salz umwandelt, z. B. mit einem Alkalimetallalkoholat wie CH_3ONa oder K-tert.-Butylat in einem Alkohol wie Methanol oder tert.-Butanol oder mit einem Alkalimetallcarbonat wie K_2CO_3 oder mit einem Alkalimetallhydrid wie NaH oder einem Alkalimetallalkoholat in Dimethylformamid (DMF), und dieses dann in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Amid wie DMF, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylacetamid oder einem Sulfoxid wie Dimethylsulfoxid (DMSO), mit II umsetzt, zweckmäßig bei Temperaturen zwischen -20 und 100° , vorzugsweise zwischen 10 und 30° . Als Basen eignen sich auch Alkalimetallhydrogencarbonate wie $NaHCO_3$ oder $KHCO_3$.

(b) Die Verbindungen der Formel I sind weiterhin durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel IV erhältlich. Diese Cyclisierung gelingt zweckmäßig durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure, Essigsäure oder Diglyme auf Temperaturen zwischen etwa 80 und 180° , vorzugsweise zwischen 120 und 160° .

(c) Säureamide der Formel I ($X = -NH-CO-$ oder $-CO-NH-$) sind ferner erhältlich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V (oder ihrer reaktionsfähigen Derivate) mit Verbindungen der Formel VI (oder ihrer reaktionsfähigen Derivate).

Als reaktionsfähige Derivate der Carbonsäuren der Formeln V und VI (X^1 bzw. $X^2 = COOH$) eignen sich vorteilhaft die entsprechenden Chloride, Bromide oder Anhydride. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittel, z. B. eines halogenierten Kohlenwasserstoffs wie Dichlormethan, Chloroform, Trichlorethen oder 1,2-Dichlorethan oder eines Ethers wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan, bei Temperaturen zwischen 0 und 150° , vorzugsweise zwischen 20 und 80° . Setzt man Säurehalogenide um, so empfiehlt sich der Zusatz einer Base, z. B. eines tertiären Amins wie Triethylamin, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin.

(d) Umsetzung eines Nitrils, das der Formel I entspricht, aber an Stelle des Restes R^2 eine CN-Gruppe enthält, mit Hydroxylamin liefert das entsprechende Carboxamid-oxim I, $R^2 = -C(NH_2)=NOH$. Bei dieser Reaktion arbeitet man zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie THF bei Temperaturen zwischen 20 und 100° .

(e) Verbindungen der Formel I, worin $R^2 = -SO_2NH-COOR^5$, $-SO_2NH-COR^5$, $-SO_2NH-SO_2R^5$ oder $-SO_2NH-CONR^5R^6$ bedeutet, können durch N-Acylierung von Verbindungen erhalten werden, die der Formel I entsprechen, aber an Stelle eines Restes R^2 eine $-SO_2NH_2$ -Gruppe enthalten. Als Acylierungsmittel eignen sich z. B. Verbindungen der Formeln $E-COOR^5$, z. B. Chlorameisensäure-methyl- und -ethylester; $E-COR^5$, z. B. Acetylchlorid, Cyclopropancarbonylchlorid, oder Benzoylchlorid; $E-SO_2R^5$, z. B. Methansulfonylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid; $E-CO-NR^5R^6$, z. B. Diphenylcarbamoylechlorid; $O=C=NR^5$, z. B. Phenylisocyanat.

Die Umsetzung wird in der Regel in Gegenwart einer Base, vorzugsweise eines tertiären Amins, z. B. Triethylamin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin vorgenommen, zweckmäßig bei Temperaturen zwischen 0 und 100°. Ein Überschuß des Amins kann auch als Lösungsmittel dienen. Die Reaktion mit Isocyanaten der Formel $O=C=NR^5$ zu den entsprechenden Sulfonylharnstoffen wird bevorzugt bei Temperaturen zwischen 50 und 100° vorgenommen, wobei ein Überschuß des Isocyanats als Lösungsmittel dient.

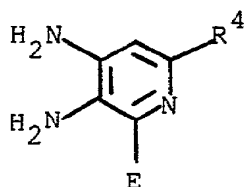
(f) Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I durch Solvolyse (z. B. Hydrolyse) oder Hydrogenolyse aus einem ihrer funktionellen Derivate in Freiheit setzen.

So kann man Carbonsäuren der Formel I, die (mindestens) eine COOH-Gruppe enthalten, erhalten durch Verseifung entsprechender Alkylester, z. B. mit NaOH oder KOH in wässriger Lösung mit oder ohne Zusatz eines inerten organischen Lösungsmittels wie Methanol, Ethanol, THF oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°, oder durch Hydrogenolyse entsprechender Benzylester, z. B. an Pd-Kohle bei Drucken zwischen 1 und 200 bar und bei Temperaturen zwischen 0 und 100° in einem der angegebenen inerten Lösungsmittel.

Es ist auch möglich, eine Verbindung, die der Formel I entspricht, aber an Stelle des Restes R^2 eine 5-Trichlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe enthält (erhältlich durch Reaktion eines Carboxamid-oxims der Formel I, $R^2 = -C(NH_2)=NOH$, mit Trichloressigsäure-anhydrid) alkalisch zu spalten, z. B. mit NaOH in Wasser/Dioxan bei 0–10°, wobei man die entsprechende Verbindung I, $R^2 = 4,5$ -Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, erhält.

Die Ausgangsstoffe, insbesondere diejenigen der Formeln II und VI, sind teilweise bekannt. Falls sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden in Analogie zu bekannten Stoffen hergestellt werden.

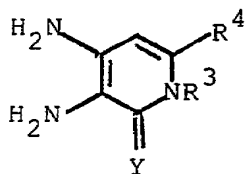
Verbindungen der Formel III ($Y = O$) sind z. B. erhältlich durch Reaktion von Carbonsäuren der Formel R^1-COOH mit Verbindungen der Formel VII



VII

in Gegenwart von Polyphosphorsäure; dabei wird die Gruppe E (vorzugsweise Cl) hydrolysiert, und es entstehen zunächst Verbindungen entsprechend Formel III, aber mit $R^3 = H$, die anschließend mit Verbindungen der Formel E- R^3 (worin R^3 von H verschieden ist) umgesetzt werden können.

Verbindungen der Formel IV sind z. B. erhältlich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel VIII



VIII

worin jedoch die eine Aminogruppe durch eine Aminoschutzgruppe (z. B. Benzyl, A-O-CO- oder Benzyloxycarbonyl) geschützt ist, mit Verbindungen der Formel II sowie nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe und Reaktion mit Säuren der Formel R^1-COOH oder deren funktionellen Derivaten; sie werden in der Regel nicht isoliert, sondern entstehen in situ bei der letztgenannten Umsetzung.

Verbindungen der Formel V können durch Reaktion von III mit Benzylchloriden der Formel $Cl-CH_2-p-C_6H_4-X^3$ (worin X^3 eine geschützte NH_2 - oder $COOH$ -Gruppe bedeutet) und nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe hergestellt werden.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere der Reste R und/oder R^2 in andere Reste R und/oder R^2 umwandelt, z. B. indem man eine Verbindung der Formel I ($R^3 = H$) mit einer Verbindung der Formel E- R^3 (worin R^3 von H verschieden ist) umsetzt oder Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert und/oder freie Amino- und/oder Hydroxygruppen funktionell abwandelt und/oder funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppen durch Solvolyse oder Hydrogenolyse freisetzt und/oder Nitrilgruppen zu COOH-Gruppen hydrolysiert und/oder Thioethergruppen zu SO- oder SO₂-Gruppen oxydiert, z. B. mit H₂O₂ oder einer Persäure wie 3-Chlorperbenzoesäure und/oder Verbindungen der Formel I, welche eine Carbonylgruppe enthalten, in Verbindungen der Formel I umwandeln, welche eine $-C(=NR^{15})$ -Gruppe enthalten, z. B. durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel H_2N-R^{15} wie Ammoniak, Hydroxylamin, O-Alkyl-, O-Alkenyl-, O-Alkynyl- oder O-Aryl-hydroxylaminen, Cyanamid oder primären Aminen der Formel H_2N-R^{16} , eine Carbonsäuregruppe verestert oder amidiert, z. B. durch Umsetzung mit einem Alkohol der Formel A-OH oder mit einem Amin der Formel HNR^9R^{10} oder der Formel $H_2N-CHR^{18}-COOA$, und/oder eine Carbamidoximgruppe durch Umset-

zung (a) mit 1,1'-Carbonyldiimidazol oder einem Chlorameisensäurealkylester in eine 4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl-gruppe, (b) mit 1,1'-Thiocarbonyl-diimidazol in eine 4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-thiadiazol-3-yl-gruppe, (c) mit SOCl_2 in eine 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl-gruppe oder (d) mit SO_2Cl_2 in eine 2,2-Dioxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl-gruppe umwandelt und/oder eine $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{COOR}^5$ -Gruppe durch Amidierung mit einer Verbindung der Formel HNR^5R^6 in eine $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ -Gruppe umwandelt.

So kann man Verbindungen der Formel I ($\text{R}^3 = \text{H}$) durch Reaktion mit Verbindungen der Formel $\text{E}-\text{R}^3$ alkylieren. Man arbeitet dabei bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Säureamid wie DMF, N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-oxo-hexahydropyrimidin oder Phosphorsäure-hexamethyl-triamid, einem Alkohol wie Methanol oder tert.-Butanol, einem Ether wie THF oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan oder Gemischen davon als Lösungsmittel und/oder in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholats wie Natriummethylat oder Kalium-tert.-butylat, eines Alkalimetallhydrids wie Natrium- oder Kaliumhydrid, eines Alkalimetallcarbonats wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, eines Alkalimetallbicarbonats wie Natrium- oder Kaliumbicarbonat oder eines tertiären Amins wie Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen zwischen etwa -30 und 200 , vorzugsweise zwischen 20 und 60° .

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und $+30^\circ$.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. So kann z. B. eine Verbindung der Formel I, die eine NHCOR^5 - oder eine COOA -Gruppe enthält, in die entsprechende Verbindung der Formel I umgewandelt werden, die statt dessen eine NH_2 - oder eine HOOC -Gruppe enthält. COOA -Gruppen können z. B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Bei der Amidierung von Carbonsäuregruppen arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptid-Synthese, wie sie z. B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1–806 (1974) beschrieben sind. Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z. B. eines Carbodiimids wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid ("DCCI"), 1,1'-Carbonyl-diimidazol oder N-3-Dimethylaminopropyl-N'-ethyl-carbodiimid ("DAPECI"), ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew.Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40 , vorzugsweise zwischen 0 und 30° .

An Stelle der Carbonsäuren können auch geeignete reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z. B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Säuren können z. B. in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z. B. durch Zusatz von 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid.

Die oben genannten Umwandlungen einer Carbamidoxingruppe (I , $\text{R}^2 = -\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$) in verschiedene oben genannte heterocyclische Reste erfolgt bevorzugt in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z. B. eines Ethers wie THF, eines Kohlenwasserstoffs wie Toluol, eines Amids wie DMF, eines halogenierten Kohlenwasserstoffs wie Dichlormethan oder einer Base wie Pyridin oder eines Gemisches zweier dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 100° .

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure; 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindung der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I, die COOH - oder z. B. 1,2,4-Oxadiazolgruppen enthalten, mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Die Kaliumsalze der 1,2,4-Oxadiazolderivate sind besonders bevorzugt.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung

dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind spezielle Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Präparaten, z. B. Captopril oder Enalapril, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-PS 4 880 804 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 50 mg/kg, insbesondere 1 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

IP = Imidazo[4,5-c]pyridin.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 0,7 g K₂CO₃, 3,04 g 2-Butyl-5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP (erhältlich durch Kondensation von Valeriansäure mit 3,4-Diamino-2-chlorpyridin in Gegenwart von Polyphosphorsäure zu 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-1(oder3)H-IP, Reaktion mit Benzylbromid in Methanol in Gegenwart von CH₃ONa zu 3-Benzyl-2-butyl-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP, Reaktion mit N,N-Diethyl-chloracetamid in DMF in Gegenwart von K-tert.-butylat zu 3-Benzyl-2-butyl-5-(N,N-diethylcarbamoyl-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP und hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe) und 30 ml DMF wird 1 Std. bei 20° gerührt. Anschließend tropft man bei 0° unter Rühren eine Lösung von 3,31 g 4-Brommethyl-2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl (erhältlich durch Reaktion von 4-Methyl-2'-cyan-biphenyl mit Hydroxylamin zu 4-Methyl-2'-(amino-oximinomethyl)-biphenyl, Umsetzung mit Ethyl-chlorformiat zu 4-Methyl-2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl und Bromierung) in 35 ml DMF hinzu. Man rührt 16 Std. bei 20°, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-3H-IP, F. 142°. K-Salz, F. 275° (Zers.).

Beispiel 2

Ein Gemisch von 1,02 g Valeriansäure, 5 g 4-Amino-1,2-dihydro-2-oxo-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl)-4-methyl-amino-1-piperidinocarbonylmethyl-pyridin (erhältlich durch Reaktion von 3-Amino-4-benzylamino-1,2-dihydro-2-oxo-1-piperidinocarbonylmethyl-pyridin mit 4-Brommethyl-2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl und hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe) und 50 g Polyphosphorsäure wird 5 Std. auf 140° erhitzt. Als Zwischenprodukte entstehen in situ 4-Amino-1,2-dihydro-2-oxo-3-(N-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl)-4-methyl)-N-valeryl-amino-1-piperidinocarbonylmethyl-pyridin und 1,2-Dihydro-2-oxo-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl)-4-methyl-amino-1-piperidinocarbonylmethyl-4-valeryl-amino-pyridin. Man kühlt ab, gießt auf Eis, macht mit Natronlauge alkalisch, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-piperidino-carbonylmethyl-3H-IP.

Analog erhält man mit

Essigsäure
Propionsäure
Buttersäure
Cyclopropylcarbonsäure
Cyclopropylelessigsäure

an Stelle von Valeriansäure die nachstehenden 3-(2'-(4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-piperidinocarbonylmethyl-3H-IP:

2-Methyl-
2-Ethyl-
2-Propyl-
2-Cyclopropyl-
5 2-Cyclopropylmethyl-

Beispiel 3

Ein Gemisch von 3,86 g 2-Butyl-3-p-aminobenzyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP (erhältlich durch Reaktion von 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP mit p-Nitrobenzylbromid zu 2-Butyl-3-p-nitrobenzyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP und anschließende Reduktion der Nitrogruppe mit HCl/Sn), 3 ml Triethylamin, 0,5 g 4-Dimethylaminopyridin und 120 ml Dichlormethan wird auf 5° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 2,25 g o-(4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzoylchlorid in 20 ml Dichlormethan versetzt. Man rührt noch 16 Std. bei 20°, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-p-(o-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido)-benzyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP.

Beispiel 4

Ein Gemisch von 4,15 g 2-Butyl-3-p-carboxybenzyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP, 12 g Thionylchlorid und 35 ml CHCl₃ wird 6 Std. gekocht und dann eingedampft. Das erhaltene rohe Säurechlorid wird durch mehrfaches Lösen in Toluol und Eindampfen von Thionylchloridresten befreit und in 80 ml THF gelöst. Man tropft diese Lösung zu einer Lösung von 1,77 g 3-o-Aminophenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-on und 0,4 g NaOH in 100 ml Wasser, rührt 24 Std. und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 2-Butyl-3-(p-(o-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-anilino-carbonyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP.

Beispiel 5

a) Eine Lösung von 7,1 g Hydroxylammoniumchlorid in 30 ml DMSO wird mit 14,4 ml Triethylamin in 40 ml THF versetzt. Man filtriert, dampft das Filtrat ein und versetzt es mit 3,82 g 2-Butyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP sowie weiteren 3,5 ml Triethylamin. Die Lösung wird 16 Std. bei 75° gerührt. Man kühlt ab, gießt in Wasser, filtriert das ausgefallene 2-Butyl-3-(2-(amino-oximino-methyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP ab und reinigt durch Chromatographie. R_f 0,28 (Kieselgel; Methyl-tert.-butyl-ether/Methanol 9 : 1).

b) Eine Suspension von 4,15 g dieser Verbindung in 32 ml THF wird mit 2,4 g 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt und 7 Std. unter Rühren gekocht. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf (Ethylacetat/verdünnte H₂SO₄) und erhält 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP. F. 244°. K-Salz, F. 186—190°.

Analog a) erhält man aus 2-Butyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(N,N-diethylcarbamoylmethyl)-3H-IP das 2-Butyl-3-(2'-(amino-oximino-methyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(N,N-diethylcarbamoyl-methyl)-3H-IP, F. 220°, und daraus analog b) das 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(N,N-diethylcarbamoyl-methyl)-3H-IP, F. 1420.

Beispiel 6

a) Zu einer Lösung von 526 mg 2-Butyl-3-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP ["A"; F. 153°; erhältlich durch Reaktion von 2-Butyl-4-oxo-4,5-dihydro-1 (oder 3)H-IP mit 4'-Brommethylbiphenyl-2-sulfonsäure-(N-tert.-butylamid) zu 2-Butyl-3-(2'-N-tert.-butyl-aminosulfonyl-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP ("B"; FAB 493), Umsetzung mit Benzylbromid/K-tert.-butanolat in DMF bei 20° zu 2-Butyl-3-(2'-N-tert.-butyl-aminosulfonyl-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP (F. 71°) und Abspaltung der tert.-Butylgruppe mit CF₃COOH/Anisol] und 360 mg 4-Dimethylaminopyridin in 12 ml Pyridin gibt man 550 mg Ethylchlorformiat, rührt das Gemisch 48 Std. bei 20°, gibt 8 ml Methanol hinzu und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 2-Butyl-3-(2'-(N-ethoxycarbonyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP. F. 95°.

Analog erhält man aus "A" und Butylchlorformiat das 2-Butyl-3-(2'-N-butoxycarbonyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP, F. 79°.

Analog erhält man aus "B" mit den entsprechenden Halogeniden (z. B. Ethylbromid) die nachstehenden 2-Butyl-3-(2'-(N-tert.-butyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-IP:

60 -5-ethyl-
-5-carboxymethyl-
-5-methoxycarbonylmethyl-
-5-ethoxycarbonylmethyl-
-5-carbamoylmethyl-
65 -5-N,N-dimethyl-carbamoylmethyl-
-5-N,N-diethyl-carbamoylmethyl-
-5-N,N-diphenyl-carbamoylmethyl-
-5-N-phenyl-carbamoylmethyl-

-5-N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl-	
-5-(2-oxo-3,3-dimethylbutyl)-	
-5-phenacyl-	
-5-(2-carboxy-phenacyl)-	
-5-(2-methoxy-phenacyl)-	5
-5-pyrrolidinocarbonylmethyl-	
-5-piperidinocarbonylmethyl-	
-5-morpholinocarbonylmethyl-	
-5-(2-ethoxycarbonyl-benzyl)-	
-5-(2-chlorbenzyl)-	10
-5-(2-chlor-6-nitro-benzyl)-	
-5-(2-thienylmethyl)-	
-5-cinnamyl-	
-5-(α -methoxycarbonyl-benzyl)-	
-5-(α -isopropoxycarbonyl-benzyl)-	15
-5-phenylthiomethyl-	
-5-phenylsulfonylmethyl-,	

daraus die nachstehenden 2-Butyl-3-(2'-(aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-IP:

-5-ethyl-	20
-5-carboxymethyl-	
-5-methoxycarbonylmethyl-	
-5-ethoxycarbonylmethyl-	
-5-carbamoylmethyl-	25
-5-N,N-dimethyl-carbamoylmethyl-	
-5-N,N-diethyl-carbamoylmethyl-	
-5-N,N-diphenyl-carbamoylmethyl-	
-5-N-phenyl-carbamoylmethyl-	
-5-N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl-	30
-5-(2-oxo-3,3-dimethylbutyl)-	
-5-phenacyl-	
-5-(2-carboxy-phenacyl)-	
-5-(2-methoxy-phenacyl)-	
-5-pyrrolidinocarbonylmethyl-	35
-5-piperidinocarbonylmethyl-	
-5-morpholinocarbonylmethyl-	
-5-(2-ethoxycarbonyl-benzyl)-	
-5-(2-chlorbenzyl)-	
-5-(2-chlor-6-nitro-benzyl)-	40
-5-(2-thienylmethyl)-	
-5-cinnamyl-	
-5-(α -methoxycarbonyl-benzyl)-	
-5-(α -isopropoxycarbonyl-benzyl)-	
-5-phenylthiomethyl-	45
-5-phenylsulfonylmethyl-,	

und daraus die nachstehenden 2-Butyl-3-(2'-(N-butoxycarbonyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-IP:

-5-ethyl-	50
-5-carboxymethyl-	
-5-methoxycarbonylmethyl-	
-5-ethoxycarbonylmethyl-	
-5-carbamoylmethyl-	55
-5-N,N-dimethyl-carbamoylmethyl-	
-5-N,N-diethyl-carbamoylmethyl-	
-5-N,N-diphenyl-carbamoylmethyl-	
-5-N-phenyl-carbamoylmethyl-	
-5-N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl-	60
-5-(2-oxo-3,3-dimethylbutyl)-	
-5-phenacyl-	
-5-(2-carboxy-phenacyl)-	
-5-(2-methoxy-phenacyl)-	
-5-pyrrolidinocarbonylmethyl-	65
-5-piperidinocarbonylmethyl-	
-5-morpholinocarbonylmethyl-	
-5-(2-ethoxycarbonyl-benzyl)-	

-5-(2-chlorbenzyl)-
 -5-(2-chlor-6-nitro-benzyl)-
 -5-(2-thienylmethyl)-
 -5-cinnamyl-
 5 -5-(α -methoxycarbonyl-benzyl)-
 -5-(α -isopropoxycarbonyl-benzyl)-
 -5-phenylthiomethyl-
 -5-phenylsulfonylmethyl-.

10 Analog erhält man mit Acetylchlorid, Propionylchlorid, Butyrylchlorid, Cyclopropylcarbonylchlorid, Cyclopropyl-acetylchlorid, Cyclopentylcarbonylchlorid, Benzoylchlorid, p-Methoxybenzoylchlorid, p-Chlorbenzoylchlorid oder 2-Thienylcarbonylchlorid an Stelle von Ethylchlorformiat die nachstehenden 2-Butyl-3-(2'-R²-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP:

15 -3-(2'-(acetyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-
 -3-(2'-(propionyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-
 -3-(2'-(butyryl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-
 -3-(2'-(cyclopropylcarbonyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-
 -3-(2'-(cyclopropylacetyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-
 20 -3-(2'-(cyclopentylcarbonyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-
 -3-(2'-(benzoyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-
 -3-(2'-(p-methoxybenzoyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-
 -3-(2'-(p-chlorbenzoyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl)-
 -3-(2'-(2-thienylcarbonyl-aminosulfonyl)-biphenyl-4-methyl).

25 b) Eine Lösung von 598 mg der nach (a) erhaltenen Ethoxycarbonylverbindung und 108 mg 2-Aminomethylpyridin in 30 ml Toluol wird 2 Std. gekocht, abgekühlt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2-Butyl-3-(2'-N-(N-2-pyridylmethyl-carbamoyl)-aminosulfonyl-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP.

30 Beispiel 7

Ein Gemisch von 526 mg "A" und 7 ml Phenylisocyanat wird 4 Std. auf 80° erhitzt. Man kühlt ab, destilliert das überschüssige Phenylisocyanat ab und erhält nach chromatographischer Aufreinigung 2-Butyl-3-(2'-N-(N-phenylcarbamoyl)-aminosulfonyl-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP.

Beispiel 8

40 Eine Lösung von 4,41 g 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP (siehe Beispiel 5) in 35 ml DMF wird unter Rühren bei 20° mit 1,25 g K-tert.-butylat versetzt. Nach 45 Min. Rühren wird eine Lösung von 1,27 g Benzylchlorid in 15 ml DMF zugetropft. Man rührt noch 16 Std. bei 20°, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP, F. 220° ("C").

45 Analog erhält man die nachstehenden 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R³-3H-IP:

mit Ethyliodid:

-5-ethyl-

mit Bromessigsäure:

50 -5-carboxymethyl-

mit Bromessigsäuremethylester:

-5-methoxycarbonylmethyl-

mit Bromessigsäureethylester:

-5-ethoxycarbonylmethyl-

55 mit Bromessigsäure-tert.butylester:

-5-tert.butoxycarbonylmethyl-

mit Bromacetamid:

-5-carbamoylmethyl-

mit N,N-Dimethyl-chloracetamid:

60 -5-N,N-dimethyl-carbamoylmethyl-

mit N,N-Diethyl-chloracetamid:

-5-N,N-diethyl-carbamoylmethyl-, F 142°

mit N,N-Diphenyl-chloracetamid:

-5-N,N-diphenyl-carbamoylmethyl-

65 mit N-Phenyl-chloracetamid:

-5-N-phenyl-carbamoylmethyl-

mit N-Methyl-N-phenylchloracetamid:

-5-N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl-

mit 2-Oxo-3,3-dimethyl-butylbromid:	
-5-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-	
mit Phenacylbromid:	
-5-phenacyl-	5
mit 2-Carboxy-phenacylbromid:	
-5-(2-carboxy-phenacyl)-	
mit 2-Methoxy-phenacylbromid:	
-5-(2-methoxy-phenacyl)-	
mit Bromessigsäurepyrrolidid:	
-5-pyrrolidinocarbonylmethyl-	10
mit Bromessigsäurepiperidid:	
-5-piperidinocarbonylmethyl-	
mit Bromessigsäuremorpholid:	
-5-morpholinocarbonylmethyl-	
mit 2-Brommethyl-benzoessäureethylester:	15
-5-(2-ethoxycarbonyl-benzyl)-	
mit 2-Chlor-benzylbromid:	
-5-(2-chlorbenzyl)-	
mit 2-Chlor-6-nitro-benzylbromid:	
-5-(2-chlor-6-nitro-benzyl)-	20
mit 2-Thienylmethylchlorid:	
-5-(2-thienylmethyl)-	
mit Cinnamylbromid:	
-5-cinnamyl-	
mit α -Brom-phenylessigsäuremethylester:	25
-5-(α -methoxycarbonyl-benzyl)-	
mit α -Brom-phenylessigsäureisopropylester:	
-5-(α -isopropoxycarbonyl-benzyl)-	
mit Phenylthiomethylchlorid:	
-5-phenylthiomethyl-	30
mit Phenylsulfonylmethylchlorid:	
-5-phenylsulfonylmethyl-	
mit 1-Brom-3-nitro-aceton:	
-5-(3-nitro-2-oxo-propyl-	
mit 6-BOC-amino-1-chlor-2-hexanon:	35
-5-(6-BOC-amino-2-oxo-hexyl)-	

Beispiel 9

Eine Suspension von 0,7 g 2-Butyl-3-(2'-amino-oximino-methyl-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP ["D"; F. 224°; erhältlich durch Reaktion von 2-Butyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4-oxo-5-benzyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin mit Hydroxylamin in Ethanol/Wasser] in 20 ml Toluol wird mit 0,13 ml Ethylchlorformiat versetzt und 18 Std. bei 60° gerührt. Man setzt dann 10 ml DMF hinzu, rührt weitere 18 Std., gibt anschließend 1,3 ml 1N NaOH hinzu, kocht 4 Std., kühlt ab, stellt auf pH 4, arbeitet wie üblich auf und erhält "C", F. 220°.	40
	45

Beispiel 10

Man suspendiert 5,05 g "D" unter Argon in 70 ml Pyridin und versetzt bei 0° unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0,85 ml SOCl ₂ in 35 ml CH ₂ Cl ₂ . Man rührt noch 2 Std. bei 0°, gießt in 500 ml Wasser, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(2'-(2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP.	50
---	----

Beispiel 11

Analog Beispiel 10 erhält man aus "D" und SO ₂ Cl ₂ das 2-Butyl-3-(2'-(2,2-dioxo-3H-1,2,3, 5-oxathiadiazol-4-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP.	55
---	----

Beispiel 12

Ein Gemisch von 505 mg "D", 10 ml THF und 180 mg 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol wird 30 Min. bei 20° gerührt und eingedampft. Man löst den Rückstand in Ethylacetat, wäscht mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser, trocknet und dampft erneut ein. Der so erhaltene Rückstand wird in einem Gemisch von 60 ml Chloroform und 12 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 3,5 g Kieselgel, rührt 48 Std. bei 20°, filtriert, dampft ein und reinigt chromatographisch an Kieselgel. Man erhält 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP.	60
	65

Beispiel 13

Man löst, 5,05 g "D" in 50 ml Dichlormethan, gibt 1,15 g Triethylamin und 1,15 g Acetanhydrid hinzu und rührt 2 Std. bei 20°. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf (Ethylacetat/Wasser; Waschen mit NaHCO₃-Lösung) und löst das erhaltene rohe Acetylderivat in 30 ml DMF. Man gibt zunächst 4 g CS₂, dann innerhalb von 10 Minuten NaH (60%, in Öl; 1,4 g) hinzu und rührt 2 Std. bei 20°. Nach üblicher Aufarbeitung (pH 3, Eiswasser) erhält man 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-thioxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP.

Beispiel 14

Man tropft unter Eiskühlung 1,5 ml 1N NaOH zur einer Lösung von 1 g 2-Butyl-3-(2'-(5-trichlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP (erhältlich aus 3-(4'-Brommethyl-2-biphenyl)-5-trichlormethyl-1,2,4-oxadiazol (EP-A2-520423, Beispiel 22 c) und 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP analog Beispiel 1) in einem Gemisch von 8 ml Dioxan und 2 ml Wasser, rührt 30 Min. unter Eiskühlung, arbeitet wie üblich auf (verdünnte Salzsäure/Ethylacetat) und erhält "C", F. 220°.

Beispiel 15

Zu einer Lösung von 499 mg 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP-5-essigsäure ("E") in 14 ml THF gibt man 210 mg DCCI, rührt 10 Min. bei 20°, setzt 72 mg Pyrrolidin zu und rührt weitere 18 Std. bei 20°. Man filtriert, arbeitet das Filtrat wie üblich auf, chromatographiert das Rohprodukt an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol 80 : 20) und erhält 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-pyrrolidinocarbonylmethyl-3H-IP.

Beispiel 16

Zu einer Lösung von 5 g "E" und 2,44 g 1-p-Fluorphenylsulfonylpiperazin in 90 ml DMF gibt man nacheinander 1,94 g DAPECI, 1,36 g 1-Hydroxy-benzotriazol und 1,1 ml N-Methylmorpholin, rührt das Gemisch 5 Std. bei 20°, fällt mit Wasser das Produkt aus, filtriert ab, wäscht mit Wasser, trocknet und erhält 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(4-p-fluorphenylsulfonyl-piperazino-carbonylmethyl)-3H-IP.

Beispiel 17

Eine Lösung von 5 g "E" in 20 ml THF wird unter Rühren zu einer Lösung von 1,6 g 1,1'-Carbonyldiimidazol in 20 ml THF zugetropft und anschließend 30 Min. erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 1,6 g Benzolsulfonamid hinzu, rührt 10 Min., tropft eine Lösung von 1,48 g 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-en in 10 ml THF hinzu, rührt 18 Std. bei 20°, arbeitet wie üblich auf (1n Salzsäure/Dichlormethan) und erhält 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4'-5-dihydro-4-oxo-5-(N-phenylsulfonyl-carbamoylmethyl)-3H-IP.

Beispiel 18

Ein Gemisch von 1 g 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-ethoxycarbonylmethyl-3H-IP, 12 ml wässriger 2 n NaOH-Lösung und 48 ml Methanol wird 2 Std. gekocht, dann eingedampft. Man arbeitet mit wässriger Salzsäure/Dichlormethan wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP-5-essigsäure.

Beispiel 19

Analog Beispiel 15 erhält man aus 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP-5-essigsäure und Diethylamin in Gegenwart von DCCI das 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-3H-IP, F. 142°.

Beispiel 20

Eine Lösung von 1 g 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(3-nitro-2-oxo-propyl)-3H-IP in 20 ml Methanol wird an 0,3 g 5%iger Pd-Kohle bei 20° und Normaldruck bis zur Aufnahme der berechneten H₂-Menge hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, dampft ein und erhält 2-Butyl-3-[2'-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-(3-amino-2-oxo-propyl)-3H-IP.

Beispiel 21

Eine Lösung von 1 g 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(6-BOC-amino-2-oxo-hexyl)-3H-IP in 20 ml Dichlormethan und 20 ml Trifluoressigsäure wird 1 Std. bei 20° gerührt, eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(6-amino-2-oxo-hexyl)-3H-IP.

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Wirkstoffe der Formel I oder ihre Salze enthalten.

Beispiel A: Tabletten und Dragees

In üblicher Weise werden Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt, die bei Bedarf mit einer üblichen Drageedecke auf Sucrosegrundlage überzogen werden:

Wirkstoff der Formel I	100 mg	15
Mikrokristalline Cellulose	278,8 mg	
Lactose	110 mg	
Maisstärke	11 mg	
Magnesiumstearat	5 mg	
Feinteiliges Siliciumdioxid	0,2 mg	20

Beispiel B: Hartgelatine-Kapseln

Übliche zweiteilige Hartgelatine-Kapseln werden jeweils gefüllt mit

Wirkstoff der Formel I	100 mg	
Lactose	150 mg	
Cellulose	50 mg	
Magnesiumstearat	6 mg	30

Beispiel C: Weichgelatine-Kapseln

Übliche Weichgelatine-Kapseln werden mit einem Gemisch aus jeweils 50 mg Wirkstoff und 250 mg Olivenöl gefüllt.

Beispiel D: Ampullen

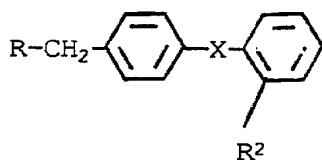
Eine Lösung von 200 g Wirkstoff in 2 kg 1,2-Propandiol wird mit Wasser auf 10 l aufgefüllt und in Ampullen gefüllt, so daß jede Ampulle 20 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel E: Wässrige Suspension für orale Applikation

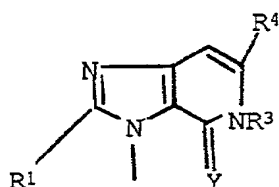
Eine wässrige Suspension des Wirkstoffs wird in üblicher Weise hergestellt. Die Einheitsdosis (5 ml) enthält 100 mg Wirkstoff, 100 mg Na-Carboxymethylcellulose, 5 mg Na-Benzoeat und 100 mg Sorbit.

Patentansprüche

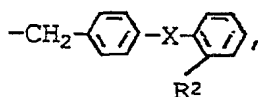
1. Imidazopyridinderivate der Formel I



worin



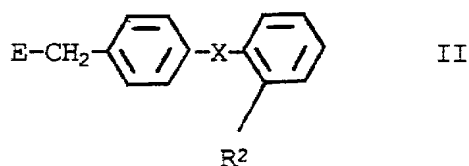
R^1 A, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl- C_kH_{2k} - oder C_1-C_6 -Alkyl, worin eine CH_2 -Gruppe durch O oder S ersetzt ist,
 R^2 $-SO_2NH-COOR^5$, $-SO_2NH-COR^5$, $-SO_2NH-SO_2R^5$,
 $-SO_2NH-CONR^5R^6$, $-C(NH_2)=NOH$,
 4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl,
 4,5-Dihydro-5-thioxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl,
 2-Oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl,
 2,2-Dioxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl,
 2,3-Dihydro-3-oxo-1,2,4-oxadiazol-5-yl,
 2,5-Dihydro-2,5-dioxo-1H-imidazol-4-yl,
 4,5-Dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-yl,
 4,5-Dihydro-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-yl,
 2,3-Dihydro-2-oxo-1,3,4-thiadiazol-5-yl oder
 4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-thiadiazol-3-yl,
 R^3 H, R^{11} , unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch $COOH$, $COOA$, CN , NO_2 , NR^9R^{10} , $NHCOR^{11}$,
 $NHSO_2R^{11}$, Hal und/oder Ar substituiertes C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, $-C_nH_{2n}-R^{12}$,
 $-CHR^{13}-C_k(H_{2k}-R^{14})$ oder



R^4 H oder Hal,
 R^5 und R^6 jeweils H, eine C_1-C_6 -Alkylgruppe, worin auch eine CH_2 -Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann oder eine zusätzliche C-C-Doppelbindung enthalten sein kann und welche zusätzlich durch OH, OR^7 , Ar, Het², NR^7R^8 , NR^7-COOR^8 , $NR^7-COO-C_6H_5$ -Ar, $NR^7-COO-C_6H_5$ -Het² und/oder $COOR^7$ substituiert sein kann, C_3-C_8 -Cycloalkyl, Ar oder Het²,
 R^7 und R^8 jeweils A, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkynyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl- C_kH_{2k} - oder C_1-C_6 -Alkyl, worin eine CH_2 -Gruppe durch O oder S ersetzt ist,
 R^9 und R^{10} jeweils H, A, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl, Ar, ArC_nH_{2n} - oder Het²,
 R^9 auch $-CH_2COOA$, $-SO_2-A$ oder $-SO_2-Ar$,
 R^9 und R^{10} zusammen auch eine Alkylkette mit 2-5 C-Atomen, die ein- oder mehrfach durch Carbonylsauerstoff, Ar, Het², $-CO-Ar$, $-COOA$, $-CO-N(A)_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2-Ar$ und/oder $-NH-CO-A$ substituiert und/oder durch O oder durch NR^{19} unterbrochen sein kann,
 R^{11} C_1-C_5 -Alkyl, worin auch ein oder mehrere H-Atom(e) durch F ersetzt sein können,
 R^{12} C_3-C_8 -Cycloalkyl, CN, COOA, COOH, Ar, Het¹, Het², 1H-5-Tetrazolyl, $-CO-NR^9R^{10}$, $-CO-R^{11}$, $-CO-Ar$, $-CO-Het^2$, $-CO-R^{17}$, $-C(=NR^{15})-A$, $-C(=NR^{15})-Het^2$, $-S(O)_m-A$, $-S(O)_m-Ar$,
 $-S(O)_m-Het^2$, $-SO_2-NH-Het^2$ oder $-SO_2-OR^{18}$,
 R^{13} COOH, COOA, CN, NO_2 , $NHCOR^{14}$, $NHSO_2R^{14}$ oder 1H-5-Tetrazolyl,
 R^{14} Ar oder Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen,
 R^{15} H, OH, CN, R^{16} , OR^{16} oder OAr,
 R^{16} A, C_2-C_6 -Alkenyl oder C_2-C_6 -Alkynyl,
 R^{17} $-NH-CHR^{18}-COOH$, $-NH-CHR^{18}-COOA$, $-CH_2S(O)_m-Ar$,
 $-CH_2-COOA$, $-C_nH_{2n}NO_2-C_nH_{2n}-NR^9R^{10}$ oder
 $-C_nH_{2n}-NHCOOA$,
 R^{18} H oder A,
 R^{19} H, A, Ar, COOA, Het² oder SO_2-Ar ,
 X fehlt, $-NH-CO-$ oder $-CO-NH-$,
 Y O oder S,
 A C_1-C_6 -Alkyl,
 Ar eine unsubstituierte oder eine durch R^{11} , OH, OR^{11} , COOH, COOA, CN, NO_2 , NH_2 , NHA, $N(A)_2$, $NHCOR^{11}$, $NHCOOA$, $NHSO_2R^{11}$, Hal und/oder 1H-5-Tetrazolyl mono- oder disubstituierte Phenylgruppe,
 Het¹ einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der einfach durch Carbonylsauerstoff oder $=NR^{15}$ und/oder dessen Ring-N-Atom(e) jeweils durch A oder Ar substituiert sein kann (können),
 Het² einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 k 0, 1, 2, 3 oder 4,
 m 0, 1 oder 2,
 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und
 t 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,
 sowie ihre Salze.
 2-Butyl-3-(2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-methyl)-4-oxo-5-benzyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin.

3. Verfahren zur Herstellung von Imidazopyridinen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel II



worin

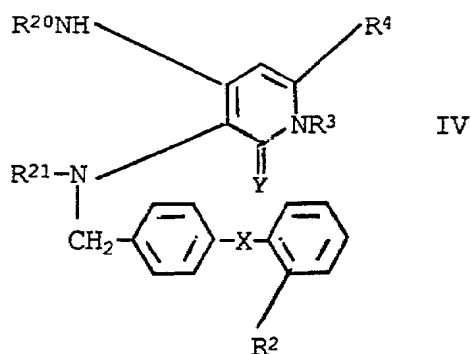
E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und R² und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel III

H—R III

worin

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt oder

(b) eine Verbindung der Formel IV



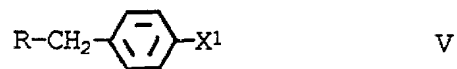
worin

R²⁰ R¹—CO oder H und

R²¹ H (falls R²⁰ R¹—CO ist) oder R¹—CO (falls R²⁰ H ist) bedeuten und

R¹, R², R³, R⁴, X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem cyclisierenden Mittel behandelt, oder

(c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X—NH—CO— oder —CO—NH— bedeutet, eine Verbindung der Formel V



worin

X¹ NH₂ oder COOH bedeutet und

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat oder ein reaktionsfähiges Derivat dieser Verbindung mit einer Verbindung der Formel VI



worin

X² COOH (falls X¹ NH₂ ist) oder NH₂ (falls X¹ COOH ist) bedeutet und

R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser

Verbindung umsetzt oder

(d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $R^2 - C(NH_2) = NOH$ bedeutet, eine Verbindung, die der Formel I entspricht, aber an Stelle des Restes R^2 eine CN-Gruppe trägt, mit Hydroxylamin umsetzt oder

(e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $R^2 - SO_2NH - COOR^5$, $-SO_2NH - COR^5$, $-SO_2NH - SO_2R^5$ oder $-SO_2NH - CONR^5R^6$ bedeutet, eine Verbindung, die der Formel I entspricht, aber an Stelle des Restes R^2 eine $-SO_2NH_2$ -Gruppe trägt, mit einer Verbindung der Formel $E - CO - OR^5$, $E - COR^5$, $E - SO_2R^5$, $E - CONR^5R^6$ oder $O = C = NR^5$ umsetzt oder

(f) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R , R^2 und/oder R^3 , in einen oder mehrere andere Reste R , R^2 und/oder R^3 umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- und Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur Bekämpfung von Krankheiten.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bei der Bekämpfung von Krankheiten.